

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

25.09.03

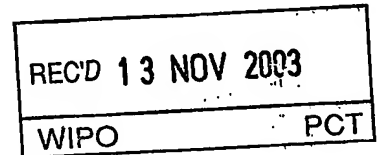
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 9月27日

出願番号  
Application Number: 特願2002-284351  
[ST. 10/C]: [JP2002-284351]

出願人  
Applicant(s): 科学技術振興事業団  
新潟大学長

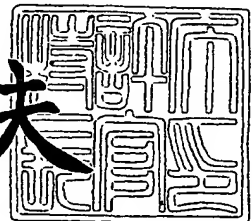


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月30日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 P024P02

【提出日】 平成14年 9月27日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 G01N 33/50

【発明の名称】 血液を用いた統合失調症の診断方法

【請求項の数】 20

【発明者】

    【住所又は居所】 新潟県新潟市西大畑町 5 2 1 4 西大畑住宅 3 - 2 0 1 号

    【氏名】 那波 宏之

【発明者】

    【住所又は居所】 新潟県新潟市小針台 2 - 3

    【氏名】 川村 名子

【発明者】

    【住所又は居所】 新潟県新潟市五十嵐 2 の 1 - 2 8

    【氏名】 染矢 俊之

【発明者】

    【住所又は居所】 新潟県新潟市白山浦 2 の 6 4 6 - 7 4

    【氏名】 村竹 辰之

【特許出願人】

    【識別番号】 396020800

    【氏名又は名称】 科学技術振興事業団

【特許出願人】

    【識別番号】 596133441

    【氏名又は名称】 新潟大学長 荒川 正昭

## 【代理人】

【識別番号】 100072051

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 杉村 興作

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100059258

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 杉村 暁秀

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 074997

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9812710

【その他】 国以外のすべての者の持分の割合 0 5 0 / 1 0 0

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 血液を用いた統合失調症の診断方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記被験者における当該遺伝子の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備し、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内にGenBank 受付番号により示された、下記の(1)から(152)に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

- (1) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド / クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06.x1 (Genbank No. AI677689)
- (2) bcl-xL (Genbank No. Z23115)
- (3) ジンクフィンガー蛋白ZNF37A mRNA (Genbank No. X69115)
- (4) 細胞増殖におけるCCG1 protein inv.のためのHSCCG1 Human Xクロモゾーム配列 (Genbank No. X07024)
- (5) インターフェロンレセプター2型(IFNAR2) (Genbank No. L42243)



- (6) グアニンヌクレオチド交換因子1 (Genbank No. HG960-HT960)
- (7) グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Genbank No. Z12173)
- (8) MACH-ベータ-1タンパク質 (カスパーゼ8) (Genbank No. X98176)
- (9) EST15a11ホモサピエンスcDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (Genbank No. W25921)
- (10) Ndrプロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (11) 14-3-3タンパク質 (Genbank No. U28964)
- (12) レチノブラストーマ結合タンパク質をコードするRbAp48 mRNA (Genbank No. X74262)
- (13) SNAP23Bタンパク質 (Genbank No. Y09568)
- (14) カリウム誘導欠損1型の阻止タンパク質 (SKD1ホモログ) (Genbank No. AF038960)
- (15) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2509049, EST wt31b09.x1 (Genbank No. AI955897)
- (16) ウトロフィン (Genbank No. X69086)
- (17) cdc2-関連タンパク質キナーゼ (Genbank No. M80629)
- (18) カルモジュリン1型(CALM1) (Genbank No. U12022)
- (19) Rb2/p130タンパク質 (Genbank No. X74594)
- (20) タンパク質チロシンキナーゼJAK1 (Genbank No. M64174)
- (21) GTP-結合タンパク質RAB6 (Genbank No. M28212)
- (22) Clq/MBL/SPAレセプターClqR(p) (Genbank No. U94333)
- (23) ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質 AF10 (Genbank No. U13948)
- (24) イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼI型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (25) イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼ (Genbank No. U26398)
- (26) サイトヘシン結合タンパク質HE (Genbank No. AF068836)
- (27) フィラメンテーションエンハンサーCAS様タンパク質 (HEF1) (Genbank No. L43821)
- (28) Rho GTPアーゼ活性化タンパク質5型 (p190-B) (Genbank No. U17032)
- (29) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)

- (30) シンタキシン16 (Genbank No. AF038897)
- (31) サイクロフィリン-関連タンパク質 (Genbank No. HG846-HT846)
- (32) ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Genbank No. L04288)
- (33) インテグリンアルファ6B (CD49f) (Genbank No. S66213)
- (34) ホモサピエンスクロン24629配列 (Genbank No. AF052160)
- (35) タンパク質CキナーゼNu(EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (36) ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域SYT-SSX1部mRNA [Partial Mutant, 3' genes, 585 nt] (Genbank No. S79325)
- (37) グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Genbank No. M55536)
- (38) 核受容体共活性化因子2 (TIF2) (Genbank No. X97674)
- (39) CRE-BP1 転写因子 (Genbank No. U16028)
- (40) II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (Genbank No. M27504)
- (41) 核レスピレーター因子-2サブユニットアルファ (Genbank No. U13044)
- (42) 7q11.23-q21由来PACクローンRP5-1185I07 (Genbank No. AC004990)
- (43) サイクリンT2b (Genbank No. AF048732)
- (44) C3H型ジンクフィンガータンパク質(MBLL) (Genbank No. AF061261)
- (45) MEKキナーゼ(Mekk) (Genbank No. U29671)
- (46) ロット1 (Genbank No. AB023967)
- (47) HSTXKヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (48) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼPRP4類似体(PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (49) プレ-mRNA解裂因子 I サブユニットIm (Genbank No. AJ001810)
- (50) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1 (Genbank No. AI961669)
- (51) ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (Genbank No. Z48579)
- (52) ADP-リボシル化因子6番 (ARF6) (Genbank No. AF047432)
- (53) DEAD/Hボックス含有ヘリケース様タンパク質2 (DDX14) (Genbank No. U50553)
- (54) p300/CBP-関連因子(P/CAF) (Genbank No. U57317)

- (55) リボゾームタンパク質S6キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (56) サイクリンG1 (Genbank No. X77794)
- (57) グアニン結合性タンパク質q型 (Gaq) (Genbank No. U43083)
- (58) トリヌクレオチドリピートCGG-DNA結合タンパク質p20-CGGBP (CGGBP) (Genbank No. AF094481)
- (59) インテグリンアルファ4サブユニット (CD49d) (Genbank No. L12002)
- (60) 染色体 5q21-22由来クローン-A3-A (Genbank No. AB002450)
- (61) 子宮内膜未知タンパク質 (Genbank No. X77723)
- (62) 転写因子ISGF-3 (STAT91) (Genbank No. M97935)
- (63) Xq23由来ヒトPACクローンRP3-525N14 (Genbank No. AC002086)
- (64) SH2ドメインタンパク質1A アイソフォームB (SH2D1A) (Genbank No. AF100539)
- (65) キラー細胞レクチン様受容体NKG2F (Genbank No. AJ001683)
- (66) ショウジョウバエdiscs遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム2 (hdlg-2) (Genbank No. U13896)
- (67) ヒトSNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (68) c-ets-1プロトオンコジーンのヒトDNA (Genbank No. X14798)
- (69) EAR-1r (Genbank No. D16815)
- (70) グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gアルファ13) (Genbank No. L22075)
- (71) レチノブラストーマ感受性タンパク質(RB1) (Genbank No. L49229)
- (72) タンパク質チロシンホスファターゼのSH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (73) EST14e9ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W25874)
- (74) MDM2-様p53-結合タンパク質 (MDMX) (Genbank No. AF007111)
- (75) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Genbank No. AA013087)
- (76) エリスロブラストーシスウイルスオンコジーンホモログ1 (ets-1) (Genbank No. J04101)
- (77) HUMM9, Man9-マンノシダーゼ, アルファ, クラス1A (Genbank No. X74837)

- (78) キネシン重鎖5B (Genbank No. X65873)
- (79) インターフェロン誘導性RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (80) インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (Genbank No. X15949)
- (81) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Genbank No. AI189226)
- (82) コンドロイチン硫酸プロテオグリカンPG-M(バーシカン) (Genbank No. D32039)
- (83) ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローンDKFZp564P0823由来) (Genbank No. AL049962)
- (84) EST36b3ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W27675)
- (85) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Genbank No. AW006742)
- (86) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1 (Genbank No. AA457029)
- (87) c-myc プロト-オンコジーン (MYCL2) (Genbank No. J03069)
- (88) 成熟T細胞増殖c6.1B遺伝子; MTCP1遺伝子 (Genbank No. Z24459)
- (89) KIAA0797タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB018340)
- (90) N-ras (Genbank No. X02751)
- (91) WDリピートタンパク質HAN11 (Genbank No. U94747)
- (92) KIAA1048タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB028971)
- (93) KIAA0454タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB007923)
- (94) シスチン/グルタメートトランスポーター (Genbank No. AB026891)
- (95) ミクロゾーマルストレス70タンパク質 ATPaseコア (stch) (Genbank No. U04735)
- (96) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2.7.1.37) (Genbank No. X07767)
- (97) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2497327 (Genbank No. AW003733)

- (98) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-487691 (Genbank No. AA058762)
- (99) モノアミノキシダーゼ B (MAOB) (Genbank No. M69177)
- (100) リポコルチン-III (アネキシンA3) (Genbank No. M20560)
- (101) ホモサピエンス染色体1 特異的転写産物KIAA0508 (Genbank No. AB007977)
- (102) 血小板活性化因子レセプター (Genbank No. D10202)
- (103) EST DKFZp586A2224\_s1ホモサピエンスcDNA (Genbank No. AL048308)
- (104) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼのPCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (105) ゲルゾリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビリン (Genbank No. M94345)
- (106) EST 31c9ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W27466)
- (107) ディアファナス 2 型アイソフォーム12Cタンパク質 (DIA-156) (Genbank No. Y15909)
- (108) インシュリン受容体前駆体 (Genbank No. X02160)
- (109) ニューレグリン 1 型 (HRGアルファ) (Genbank No. L41827)
- (110) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (111) 電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (Genbank No. X71129)
- (112) p160 (Genbank No. U88153)
- (113) カルシニューリン依存性活性化T細胞核因子 (NF-ATc) (Genbank No. U08015)
- (114) KIAA0563タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB011135)
- (115) 血管平滑筋アルファ-アクチン (Genbank No. X13839)
- (116) ラド17-様タンパク質(RAD17) (Genbank No. AF076838)
- (117) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Genbank No. AI762213)
- (118) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-979142, EST ni38e08.s1 (Genbank No. AA522537)

- (119) ヒトT54タンパク質 (T54) (Genbank No. U66359)
- (120) アシル-CoAデヒドロゲナーゼ;SCAD遺伝子 (Genbank No. Z80345)
- (121) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)
- (122) ドレブリンE (Genbank No. D17530)
- (123) 受容体タンパク質チロシンキナーゼEphA4 (HEK8) (Genbank No. L36645)
- (124) tobファミリートランスデューサー ERBB2, 2 (Genbank No. D64109)
- (125) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1657913, EST ox31b09.s1 (Genbank No. AI039144)
- (126) ホモゲンチセート1,2-ジオキシゲナーゼ (Genbank No. AF000573)
- (127) MFH-増殖配列 (MASL1) (Genbank No. AB016816)
- (128) KIAA0994タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB023211)
- (129) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-826408, EST aa71e09.s1 (Genbank No. AA521060)
- (130) ニュートロフィル細胞質因子4型(p40フォックス) (Genbank No. X77094)
- (131) ムチン5b (Genbank No. HG2689-HT2785)
- (132) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-965972, EST nh92c11.s1 (Genbank No. AA528252)
- (133) 細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブユニット (CD51) (Genbank No. M14648)
- (134) クラスターIncl AL049435:ホモサピエンス mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (クローンDKFZp586B0220由来) (Genbank No. AL049435)
- (135) ホモサピエンスクローンS164 cDNA, 3 end of cds /cds (Genbank No. L40392)
- (136) KIAA1009タンパク質のmRNA (Genbank No. AB023226)
- (137) KIAA0716タンパク質のmRNA (Genbank No. AB018259)
- (138) バニン様-遺伝子; vnn1遺伝子; VNN1タンパク質 (Genbank No. AJ132099)
- (139) 7q21.1-q31.1由来のホモサピエンスPACクローンDJ0808A01 (Genbank No. AC004893)
- (140) KIAA1050タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB028973)

- (141) ヒト染色体16 BACクローンCIT987SK-A-270G1 (Genbank No. AF001549)
- (142) 転写因子TREBタンパク質 (Genbank No. X55544)
- (143) KIAA0548タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB011120)
- (144) p300;転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (Genbank No. U01877)
- (145) インテグリンアルファE前駆体(CD103) (Genbank No. L25851)
- (146) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Genbank No. AI148772)
- (147) ホモサピエンスmRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 417629 (Genbank No. AL109724)
- (148) ディフェンシンアルファ3 (Genbank No. L12691)
- (149) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=DKFZp564J2262-r1 (Genbank No. AL036554)
- (150) エラスターゼ/メジュラシン (Genbank No. M34379)
- (151) アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテインリガーゼ (UBE3A) (Genbank No. AF002224)
- (152) 骨格筋165kDタンパク質 (Genbank No. X69089)

【請求項 2】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2 ないし50種類の核酸の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2 ないし20種類の核酸の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2 ないし10種類の核酸の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項5】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、1種類の核酸の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項6】 被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

血液中の単核球に由来するタンパク質を前記被験者から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質（その断片を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質（その断片を含む）からなる群から選択された少なくとも1つのタンパク質の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記被験者における当該タンパク質の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備し、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内にGenBank 受付番号により示された、下記の(1)から(152)に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

- (1) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06.x1 (Genbank No. AI677689)
- (2) bcl-xL (Genbank No. Z23115)
- (3) ジンクフィンガー蛋白ZNF37A mRNA (Genbank No. X69115)
- (4) 細胞増殖におけるCCG1 protein inv.のためのHSCCG1 Human Xクロモソーム配列 (Genbank No. X07024)



- (5) インターフェロンレセプター 2 型 (IFNAR2) (Genbank No. L42243)
- (6) グアニンヌクレオチド交換因子1 (Genbank No. HG960-HT960)
- (7) グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Genbank No. Z12173)
- (8) MACH-ベータ-1タンパク質 (カスパーゼ 8) (Genbank No. X98176)
- (9) EST15a11ホモサピエンスcDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (Genbank No. W25921)
- (10) Ndrプロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (11) 14-3-3タンパク質 (Genbank No. U28964)
- (12) レチノブラストーマ結合タンパク質をコードするRbAp48 mRNA (Genbank No. X74262)
- (13) SNAP23Bタンパク質 (Genbank No. Y09568)
- (14) カリウム誘導欠損 1 型の阻止タンパク質 (SKD1ホモログ) (Genbank No. A F038960)
- (15) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2509049, EST wt31b09.x 1 (Genbank No. AI955897)
- (16) ウトロフィン (Genbank No. X69086)
- (17) cdc2-関連タンパク質キナーゼ (Genbank No. M80629)
- (18) カルモジュリン 1 型 (CALM1) (Genbank No. U12022)
- (19) Rb2/p130タンパク質 (Genbank No. X74594)
- (20) タンパク質チロシンキナーゼJAK1 (Genbank No. M64174)
- (21) GTP-結合タンパク質RAB6 (Genbank No. M28212)
- (22) Clq/MBL/SPAレセプターClqR(p) (Genbank No. U94333)
- (23) ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質 AF10 (Genbank No. U1394 8)
- (24) イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼI型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (25) イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼ (Genbank No. U26398)
- (26) サイトヘシン結合タンパク質HE (Genbank No. AF068836)
- (27) フィラメンテーションエンハンサーCAS様タンパク質 (HEF1) (Genbank No. L43821)

- (28) Rho GTPアーゼ活性化タンパク質 5 型 (p190-B) (Genbank No. U17032)
- (29) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (30) シンタキシン16 (Genbank No. AF038897)
- (31) サイクロフィリン-関連タンパク質 (Genbank No. HG846-HT846)
- (32) ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Genbank No. L04288)
- (33) インテグリンアルファ6B (CD49f) (Genbank No. S66213)
- (34) ホモサピエンスクロン24629配列 (Genbank No. AF052160)
- (35) タンパク質CキナーゼNu(EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (36) ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域SYT-SSX1部mRNA [Partial Mutant, 3' genes, 585 nt] (Genbank No. S79325)
- (37) グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Genbank No. M55536)
- (38) 核受容体共活性化因子 2 (TIF2) (Genbank No. X97674)
- (39) CRE-BP1 転写因子 (Genbank No. U16028)
- (40) II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (Genbank No. M27504)
- (41) 核レスピレーター因子-2サブユニットアルファ (Genbank No. U13044)
- (42) 7q11.23-q21由来PACクローンRP5-1185I07 (Genbank No. AC004990)
- (43) サイクリンT2b (Genbank No. AF048732)
- (44) C3H型ジンクフィンガータンパク質(MBLL) (Genbank No. AF061261)
- (45) MEKキナーゼ(Mekk) (Genbank No. U29671)
- (46) ロッド1 (Genbank No. AB023967)
- (47) HSTXKヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (48) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼPRP4類似体(PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (49) プレ-mRNA解裂因子 I サブユニットIm (Genbank No. AJ001810)
- (50) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1 (Genbank No. AI961669)
- (51) ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (Genbank No. Z48579)
- (52) ADP-リボシル化因子 6 番 (ARF6) (Genbank No. AF047432)
- (53) DEAD/Hボックス含有ヘリケース様タンパク質2 (DDX14) (Genbank No. U505)

53)

- (54) p300/CBP-関連因子(P/CAF) (Genbank No. U57317)
- (55) リボゾームタンパク質S6キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (56) サイクリンG1 (Genbank No. X77794)
- (57) グアニン結合性タンパク質q型(Gaq) (Genbank No. U43083)
- (58) トリヌクレオチドリピートCGG-DNA結合タンパク質p20-CGGBP (CGGBP) (Genbank No. AF094481)
- (59) インテグリンアルファ 4 サブユニット (CD49d) (Genbank No. L12002)
- (60) 染色体 5q21-22由来クローン-A3-A (Genbank No. AB002450)
- (61) 子宮内膜未知タンパク質 (Genbank No. X77723)
- (62) 転写因子ISGF-3 (STAT91) (Genbank No. M97935)
- (63) Xq23由来ヒトPACクローンRP3-525N14 (Genbank No. AC002086)
- (64) SH2ドメインタンパク質1A アイソフォームB (SH2D1A) (Genbank No. AF100

539)

- (65) キラー細胞レクチン様受容体NKG2F (Genbank No. AJ001683)
- (66) ショウジョウバエdiscs遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム2 (hdlg-2) (Genbank No. U13896)
- (67) ヒトSNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (68) c-ets-1プロトオンコジーン of ヒトDNA (Genbank No. X14798)
- (69) EAR-1r (Genbank No. D16815)
- (70) グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gアルファ13) (Genbank No. L22075)
- (71) レチノブラストーマ感受性タンパク質(RB1) (Genbank No. L49229)
- (72) タンパク質チロシンホスファターゼのSH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (73) EST14e9ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W25874)
- (74) MDM2-様p53-結合タンパク質 (MDMX) (Genbank No. AF007111)
- (75) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Genbank No. AA013087)
- (76) エリスロブラストーシスウイルスオンコジーンホモログ1 (ets-1) (Genban

k No. J04101)

- (77) HUMM9, Man9-マンノシダーゼ, アルファ, クラス1A (Genbank No. X74837)
- (78) キネシン重鎖5B (Genbank No. X65873)
- (79) インターフェロン誘導性RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (80) インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (Genbank No. X15949)
- (81) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Genbank No. AI189226)
- (82) コンドロイチン硫酸プロテオグリカンPG-M(バーシカン) (Genbank No. D32039)
- (83) ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローンDKFZp564P0823由来) (Genbank No. AL049962)
- (84) EST36b3ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W27675)
- (85) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Genbank No. AW006742)
- (86) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1 (Genbank No. AA457029)
- (87) c-myc プロト-オンコジーン (MYCL2) (Genbank No. J03069)
- (88) 成熟T細胞増殖c6.1B遺伝子; MTCP1遺伝子 (Genbank No. Z24459)
- (89) KIAA0797タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB018340)
- (90) N-ras (Genbank No. X02751)
- (91) WDリピートタンパク質HAN11 (Genbank No. U94747)
- (92) KIAA1048タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB028971)
- (93) KIAA0454タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB007923)
- (94) シスチン/グルタメートトランスポーター (Genbank No. AB026891)
- (95) ミクロゾーマルストレス70タンパク質 ATPaseコア (stch) (Genbank No. U04735)
- (96) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC 2.7.1.37) (Genbank No. X07767)

- (97) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2497327 (Genbank No. A W003733)
- (98) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-487691 (Genbank No. AA 058762)
- (99) モノアミノキシダーゼ B (MAOB) (Genbank No. M69177)
- (100) リポコルチン-III (アネキシンA3) (Genbank No. M20560)
- (101) ホモサピエンス染色体1 特異的転写産物KIAA0508 (Genbank No. AB007977 )
- (102) 血小板活性化因子レセプター (Genbank No. D10202)
- (103) EST DKFZp586A2224\_s1ホモサピエンスcDNA (Genbank No. AL048308)
- (104) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼのPCTAIRE-1 (Genbank No. X6636 3)
- (105) ゲルゾリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビリン (Genbank No. M94345)
- (106) EST 31c9ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W27466)
- (107) ディアファナス 2 型アイソフォーム12Cタンパク質 (DIA-156) (Genbank No. Y15909)
- (108) インシュリン受容体前駆体 (Genbank No. X02160)
- (109) ニューレグリン 1 型 (HRGアルファ) (Genbank No. L41827)
- (110) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (111) 電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (Genbank No. X71129)
- (112) p160 (Genbank No. U88153)
- (113) カルシニューリン依存性活性化T細胞核因子 (NF-ATc) (Genbank No. U08 015)
- (114) KIAA0563タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB011135)
- (115) 血管平滑筋アルファ-アクチン (Genbank No. X13839)
- (116) ラド17-様タンパク質 (RAD17) (Genbank No. AF076838)
- (117) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2394055, EST wi54d04.

x1 (Genbank No. AI762213)

(118) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-979142, EST ni38e08.s

1 (Genbank No. AA522537)

(119) ヒトT54タンパク質 (T54) (Genbank No. U66359)

(120) アシル-CoAデヒドロゲナーゼ;SCAD遺伝子 (Genbank No. Z80345)

(121) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)

(122) ドレブリンE (Genbank No. D17530)

(123) 受容体タンパク質チロシンキナーゼEphA4 (HEK8) (Genbank No. L36645)

(124) tobファミリートランスデューサー ERBB2, 2 (Genbank No. D64109)

(125) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1657913, EST ox31b09.

s1 (Genbank No. AI039144)

(126) ホモゲンチセート1,2-ジオキシゲナーゼ (Genbank No. AF000573)

(127) MFH-増殖配列 (MASL1) (Genbank No. AB016816)

(128) KIAA0994タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB023211)

(129) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-826408, EST aa71e09.s

1 (Genbank No. AA521060)

(130) ニュートロフィル細胞質因子4型 (p40フォックス) (Genbank No. X7709  
4)

(131) ムチン5b (Genbank No. HG2689-HT2785)

(132) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-965972, EST nh92c11.s

1 (Genbank No. AA528252)

(133) 細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブユニット (CD5  
1) (Genbank No. M14648)

(134) クラスターIncl AL049435:ホモサピエンス mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (  
クローンDKFZp586B0220由来) (Genbank No. AL049435)

(135) ホモサピエンスクローンS164 cDNA, 3 end of cds /cds (Genbank No. L4  
0392)

(136) KIAA1009タンパク質のmRNA (Genbank No. AB023226)

(137) KIAA0716タンパク質のmRNA (Genbank No. AB018259)

- (138) バニン様-遺伝子; vnn1遺伝子; VNN1タンパク質 (Genbank No. AJ132099)
- (139) 7q21.1-q31.1由来のホモサピエンスPACクローンDJ0808A01 (Genbank No. AC004893)
- (140) KIAA1050タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB028973)
- (141) ヒト染色体16 BACクローンCIT987SK-A-270G1 (Genbank No. AF001549)
- (142) 転写因子TREBタンパク質 (Genbank No. X55544)
- (143) KIAA0548タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB011120)
- (144) p300;転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (Genbank No. U01877)
- (145) インテグリンアルファE前駆体(CD103) (Genbank No. L25851)
- (146) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Genbank No. AI148772)
- (147) ホモサピエンスmRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 417629 (Genbank No. AL109724)
- (148) ディフェンシンアルファ3 (Genbank No. L12691)
- (149) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=DKFZp564J2262-r1 (Genbank No. AL036554)
- (150) エラスターゼ/メジュラシン (Genbank No. M34379)
- (151) アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテインリガーゼ(UBE3A) (Genbank No. AF002224)
- (152) 骨格筋165kDタンパク質 (Genbank No. X69089)

【請求項 7】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質のうち、2ないし50種類のタンパク質の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質のうち、2ないし20種類のタンパク質

の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項6記載の方法。

【請求項9】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質のうち、2ないし10種類のタンパク質の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項6記載の方法。

【請求項10】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質のうち、1種類のタンパク質の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項6記載の方法。

【請求項11】 被験者において統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量が、統計学的に統合失調症患者における発現量の範囲外であるかどうかを解析する方法であって、

核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する工程と、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記定量値が有意に変動しているかを統計学的に解析する工程を含み、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内にGenBank 受付番号により示された、下記の(1)から(152)に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であること



を特徴とする方法。

- (1) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06.x1 (Genbank No. AI677689)
- (2) bcl-xL (Genbank No. Z23115)
- (3) ジンクフィンガー蛋白ZNF37A mRNA (Genbank No. X69115)
- (4) 細胞増殖におけるCCG1 protein inv.のためのHSCCG1 Human Xクロモソーム配列 (Genbank No. X07024)
- (5) インターフェロンレセプター 2 型(IFNAR2) (Genbank No. L42243)
- (6) グアニンヌクレオチド交換因子1 (Genbank No. HG960-HT960)
- (7) グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Genbank No. Z12173)
- (8) MACH-ベータ-1タンパク質 (カスパーゼ 8) (Genbank No. X98176)
- (9) EST15a11ホモサピエンスcDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (Genbank No. W25921)
- (10) Ndrプロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (11) 14-3-3タンパク質 (Genbank No. U28964)
- (12) レチノブラストーマ結合タンパク質をコードするRbAp48 mRNA (Genbank No. X74262)
- (13) SNAP23Bタンパク質 (Genbank No. Y09568)
- (14) カリウム誘導欠損 1 型の阻止タンパク質 (SKD1ホモログ) (Genbank No. AF038960)
- (15) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2509049, EST wt31b09.x1 (Genbank No. AI955897)
- (16) ウトロフィン (Genbank No. X69086)
- (17) cdc2-関連タンパク質キナーゼ (Genbank No. M80629)
- (18) カルモジュリン 1 型(CALM1) (Genbank No. U12022)
- (19) Rb2/p130タンパク質 (Genbank No. X74594)
- (20) タンパク質チロシンキナーゼJAK1 (Genbank No. M64174)
- (21) GTP-結合タンパク質RAB6 (Genbank No. M28212)
- (22) Clq/MBL/SPAレセプターClqR(p) (Genbank No. U94333)

- (23) ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質 AF10 (Genbank No. U13948)
- (24) イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼI型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (25) イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼ (Genbank No. U26398)
- (26) サイトヘシン結合タンパク質HE (Genbank No. AF068836)
- (27) フィラメンテーションエンハンサーCAS様タンパク質 (HEF1) (Genbank No. L43821)
- (28) Rho GTPアーゼ活性化タンパク質 5 型 (p190-B) (Genbank No. U17032)
- (29) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (30) シンタキシン16 (Genbank No. AF038897)
- (31) サイクロフィリン-関連タンパク質 (Genbank No. HG846-HT846)
- (32) ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Genbank No. L04288)
- (33) インテグリンアルファ6B (CD49f) (Genbank No. S66213)
- (34) ホモサピエンスクロン24629配列 (Genbank No. AF052160)
- (35) タンパク質CキナーゼNu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (36) ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域SYT-SSX1部mRNA [Partial Mutant, 3' genes, 585 nt] (Genbank No. S79325)
- (37) グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Genbank No. M55536)
- (38) 核受容体共活性化因子 2 (TIF2) (Genbank No. X97674)
- (39) CRE-BP1 転写因子 (Genbank No. U16028)
- (40) II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (Genbank No. M27504)
- (41) 核レスピレーター因子-2サブユニットアルファ (Genbank No. U13044)
- (42) 7q11.23-q21由来PACクロンRP5-1185I07 (Genbank No. AC004990)
- (43) サイクリンT2b (Genbank No. AF048732)
- (44) C3H型ジンクフィンガータンパク質 (MBLL) (Genbank No. AF061261)
- (45) MEKキナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)
- (46) ロッド1 (Genbank No. AB023967)
- (47) HSTXKヒタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (48) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼPRP4類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)

- (49) プレ-mRNA解裂因子 I サブユニットIm (Genbank No. AJ001810)
- (50) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1 (Genbank No. AI961669)
- (51) ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (Genbank No. Z48579)
- (52) ADP-リボシル化因子 6 番 (ARF6) (Genbank No. AF047432)
- (53) DEAD/Hボックス含有ヘリケース様タンパク質2(DDX14) (Genbank No. U50553)
- (54) p300/CBP-関連因子(P/CAF) (Genbank No. U57317)
- (55) リボゾームタンパク質S6キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (56) サイクリンG1 (Genbank No. X77794)
- (57) グアニン結合性タンパク質q型(Gaq) (Genbank No. U43083)
- (58) トリヌクレオチドリピートCGG-DNA結合タンパク質p20-CGGBP (CGGBP) (Genbank No. AF094481)
- (59) インテグリンアルファ 4 サブユニット (CD49d) (Genbank No. L12002)
- (60) 染色体 5q21-22由来クローン-A3-A (Genbank No. AB002450)
- (61) 子宮内膜未知タンパク質 (Genbank No. X77723)
- (62) 転写因子ISGF-3 (STAT91) (Genbank No. M97935)
- (63) Xq23由来ヒトPACクローンRP3-525N14 (Genbank No. AC002086)
- (64) SH2ドメインタンパク質1A アイソフォームB (SH2D1A) (Genbank No. AF100539)
- (65) キラー細胞レクチン様受容体NKG2F (Genbank No. AJ001683)
- (66) ショウジョウバエdiscs遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム2 (hdlg-2) (Genbank No. U13896)
- (67) ヒトSNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (68) c-ets-1プロトオンコジーンのヒトDNA (Genbank No. X14798)
- (69) EAR-1r (Genbank No. D16815)
- (70) グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gアルファ13) (Genbank No. L22075)
- (71) レチノブラストーマ感受性タンパク質(RB1) (Genbank No. L49229)
- (72) タンパク質チロシンホスファターゼのSH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (73) EST14e9ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W25874)

- (74) MDM2-様p53-結合タンパク質 (MDMX) (Genbank No. AF007111)
- (75) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Genbank No. AA013087)
- (76) エリスロブラストシスウイルスオンコジーンホモログ1 (ets-1) (Genbank No. J04101)
- (77) HUMM9, Man9-マンノシダーゼ, アルファ, クラス1A (Genbank No. X74837)
- (78) キネシン重鎖5B (Genbank No. X65873)
- (79) インターフェロン誘導性RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (80) インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (Genbank No. X15949)
- (81) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Genbank No. AI189226)
- (82) コンドロイチン硫酸プロテオグリカンPG-M(バーシカン) (Genbank No. D32039)
- (83) ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローンDKFZp564P0823由来) (Genbank No. AL049962)
- (84) EST36b3ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W27675)
- (85) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Genbank No. AW006742)
- (86) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1 (Genbank No. AA457029)
- (87) c-myc プロト-オンコジーン (MYCL2) (Genbank No. J03069)
- (88) 成熟T細胞増殖c6.1B遺伝子; MTCP1遺伝子 (Genbank No. Z24459)
- (89) KIAA0797タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB018340)
- (90) N-ras (Genbank No. X02751)
- (91) WDリピートタンパク質HAN11 (Genbank No. U94747)
- (92) KIAA1048タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB028971)
- (93) KIAA0454タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB007923)
- (94) シスチン/グルタメートトランスポーター (Genbank No. AB026891)

- (95) ミクロゾーマルストレス70タンパク質 ATPaseコア (stch) (Genbank No. U04735)
- (96) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2.7.1.37) (Genbank No. X07767)
- (97) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2497327 (Genbank No. AW003733)
- (98) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-487691 (Genbank No. AA058762)
- (99) モノアミノオキシダーゼ B (MAOB) (Genbank No. M69177)
- (100) リポコルチン-III (アネキシンA3) (Genbank No. M20560)
- (101) ホモサピエンス染色体1 特異的転写産物KIAA0508 (Genbank No. AB007977)
- (102) 血小板活性化因子レセプター (Genbank No. D10202)
- (103) EST DKFZp586A2224\_s1ホモサピエンスcDNA (Genbank No. AL048308)
- (104) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼのPCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (105) ゲルゾリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビリン (Genbank No. M94345)
- (106) EST 31c9ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W27466)
- (107) ディアファナス 2 型アイソフォーム12Cタンパク質 (DIA-156) (Genbank No. Y15909)
- (108) インシュリン受容体前駆体 (Genbank No. X02160)
- (109) ニューレグリン 1 型 (HRGアルファ) (Genbank No. L41827)
- (110) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (111) 電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (Genbank No. X71129)
- (112) p160 (Genbank No. U88153)
- (113) カルシニューリン依存性活性化T細胞核因子 (NF-ATc) (Genbank No. U08015)
- (114) KIAA0563タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB011135)
- (115) 血管平滑筋アルファ-アクチン (Genbank No. X13839)

- (116) ラド17-様タンパク質 (RAD17) (Genbank No. AF076838)
- (117) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Genbank No. AI762213)
- (118) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-979142, EST ni38e08.s1 (Genbank No. AA522537)
- (119) ヒトT54タンパク質 (T54) (Genbank No. U66359)
- (120) アシル-CoAデヒドロゲナーゼ;SCAD遺伝子 (Genbank No. Z80345)
- (121) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)
- (122) ドレブリンE (Genbank No. D17530)
- (123) 受容体タンパク質チロシンキナーゼEphA4(HEK8) (Genbank No. L36645)
- (124) tobファミリートランスデューサー ERBB2, 2 (Genbank No. D64109)
- (125) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1657913, EST ox31b09.s1 (Genbank No. AI039144)
- (126) ホモゲンチセート1,2-ジオキシゲナーゼ (Genbank No. AF000573)
- (127) MFH-増殖配列 (MASL1) (Genbank No. AB016816)
- (128) KIAA0994タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB023211)
- (129) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-826408, EST aa71e09.s1 (Genbank No. AA521060)
- (130) ニュートロフィル細胞質因子4型 (p40フォックス) (Genbank No. X77094)
- (131) ムチン5b (Genbank No. HG2689-HT2785)
- (132) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-965972, EST nh92c11.s1 (Genbank No. AA528252)
- (133) 細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブユニット (CD51) (Genbank No. M14648)
- (134) クラスターIncl AL049435:ホモサピエンス mRNA; cDNA DKFZp586B0220(クローンDKFZp586B0220由来) (Genbank No. AL049435)
- (135) ホモサピエンスクローンS164 cDNA, 3 end of cds /cds (Genbank No. L40392)
- (136) KIAA1009タンパク質のmRNA (Genbank No. AB023226)

- (137) KIAA0716タンパク質のmRNA (Genbank No. AB018259)
- (138) バニン様-遺伝子; vnn1遺伝子; VNN1タンパク質 (Genbank No. AJ132099)
- (139) 7q21.1-q31.1由来のホモサピエンスPACクローンDJ0808A01 (Genbank No. AC004893)
- (140) KIAA1050タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB028973)
- (141) ヒト染色体16 BACクローンCIT987SK-A-270G1 (Genbank No. AF001549)
- (142) 転写因子TREBタンパク質 (Genbank No. X55544)
- (143) KIAA0548タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB011120)
- (144) p300;転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (Genbank No. U01877)
- (145) インテグリンアルファE前駆体(CD103) (Genbank No. L25851)
- (146) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Genbank No. AI148772)
- (147) ホモサピエンスmRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 417629 (Genbank No. AL109724)
- (148) デイフェンシンアルファ3 (Genbank No. L12691)
- (149) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=DKFZp564J2262-r1 (Genbank No. AL036554)
- (150) エラスターゼ/メジュラシン (Genbank No. M34379)
- (151) アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテインリガーゼ(UBE3A) (Genbank No. AF002224)
- (152) 骨格筋165kDタンパク質 (Genbank No. X69089)

【請求項 1 2】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2ないし50種類の核酸の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項 1記載の方法。

【請求項 1 3】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2 ないし 20 種類の核酸の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 4】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2 ないし 10 種類の核酸の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 5】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、1 種類の核酸の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 6】 被験者において統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の発現量が、統計学的に統合失調症患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析する方法であって、

血液中の単核球に由来するタンパク質を前記被験者から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質（その断片を含む）又は統合失調症の進行に伴って



発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質（その断片を含む）からなる群から選択された少なくとも1つのタンパク質の含量を定量する工程と、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記定量値が有意に変動しているかを統計学的に解析する工程を含み、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内にGenBank 受付番号により示された、下記の(1)から(152)に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

- (1) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06.x1 (Genbank No. AI677689)
- (2) bcl-xL (Genbank No. Z23115)
- (3) ジンクフィンガー蛋白ZNF37A mRNA (Genbank No. X69115)
- (4) 細胞増殖におけるCCG1 protein inv.のためのHSCCG1 Human Xクロモゾーム配列 (Genbank No. X07024)
- (5) インターフェロンレセプター 2 型(IFNAR2) (Genbank No. L42243)
- (6) グアニンヌクレオチド交換因子1 (Genbank No. HG960-HT960)
- (7) グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Genbank No. Z12173)
- (8) MACH-ベータ-1タンパク質 (カスパーゼ 8) (Genbank No. X98176)
- (9) EST15a11ホモサピエンスcDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (Genbank No. W25921)
- (10) Ndrプロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (11) 14-3-3タンパク質 (Genbank No. U28964)
- (12) レチノブラストーマ結合タンパク質をコードするRbAp48 mRNA (Genbank No. X74262)
- (13) SNAP23Bタンパク質 (Genbank No. Y09568)

- (14) カリウム誘導欠損 1 型の阻止タンパク質 (SKD1ホモログ) (Genbank No. A F038960)
- (15) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2509049, EST wt31b09.x 1 (Genbank No. AI955897)
- (16) ウトロフィン (Genbank No. X69086)
- (17) cdc2-関連タンパク質キナーゼ (Genbank No. M80629)
- (18) カルモジュリン 1 型(CALM1) (Genbank No. U12022)
- (19) Rb2/p130タンパク質 (Genbank No. X74594)
- (20) タンパク質チロシンキナーゼJAK1 (Genbank No. M64174)
- (21) GTP-結合タンパク質RAB6 (Genbank No. M28212)
- (22) C1q/MBL/SPAレセプターC1qR(p) (Genbank No. U94333)
- (23) ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質 AF10(Genbank No.U13948)
- (24) イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼI型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (25) イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼ (Genbank No. U26398)
- (26) サイトヘシン結合タンパク質HE (Genbank No. AF068836)
- (27) フィラメンテーションエンハンサーCAS様タンパク質 (HEF1) (Genbank No. L43821)
- (28) Rho GTPアーゼ活性化タンパク質 5 型 (p190-B) (Genbank No. U17032)
- (29) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (30) シンタキシン16 (Genbank No. AF038897)
- (31) サイクロフィリン-関連タンパク質 (Genbank No. HG846-HT846)
- (32) ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Genbank No. L04288)
- (33) インテグリンアルファ6B (CD49f) (Genbank No. S66213)
- (34) ホモサピエンスクローン24629配列 (Genbank No. AF052160)
- (35) タンパク質CキナーゼNu(EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (36) ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域SYT-SSX1部mRNA[Partial Mutant , 3' genes, 585 nt] (Genbank No. S79325)
- (37) グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Genbank No. M55536)
- (38) 核受容体共活性化因子 2 (TIF2) (Genbank No. X97674)

- (39) CRE-BP1 転写因子 (Genbank No. U16028)
- (40) II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (Genbank No. M27504)
- (41) 核レスピレートリー因子-2サブユニットアルファ (Genbank No. U13044)
- (42) 7q11.23-q21由来PACクローンRP5-1185I07 (Genbank No. AC004990)
- (43) サイクリンT2b (Genbank No. AF048732)
- (44) C3H型ジンクフィンガータンパク質(MBLL) (Genbank No. AF061261)
- (45) MEKキナーゼ(Mekk) (Genbank No. U29671)
- (46) ロッド1 (Genbank No. AB023967)
- (47) HSTXKヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (48) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼPRP4類似体(PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (49) プレ-mRNA解裂因子 I サブユニットIm (Genbank No. AJ001810)
- (50) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1 (Genbank No. AI961669)
- (51) ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (Genbank No. Z48579)
- (52) ADP-リボシル化因子 6 番 (ARF6) (Genbank No. AF047432)
- (53) DEAD/Hボックス含有ヘリケース様タンパク質2(DDX14) (Genbank No. U50553)
- (54) p300/CBP-関連因子(P/CAF) (Genbank No. U57317)
- (55) リボゾームタンパク質S6キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (56) サイクリンG1 (Genbank No. X77794)
- (57) グアニン結合性タンパク質q型(Gaq) (Genbank No. U43083)
- (58) トリヌクレオチドリピートCGG-DNA結合タンパク質p20-CGGBP (CGGBP) (Genbank No. AF094481)
- (59) インテグリンアルファ 4 サブユニット (CD49d) (Genbank No. L12002)
- (60) 染色体 5q21-22由来クローン-A3-A (Genbank No. AB002450)
- (61) 子宮内膜未知タンパク質 (Genbank No. X77723)
- (62) 転写因子ISGF-3 (STAT91) (Genbank No. M97935)
- (63) Xq23由来ヒトPACクローンRP3-525N14 (Genbank No. AC002086)
- (64) SH2ドメインタンパク質1A アイソフォームB (SH2D1A) (Genbank No. AF100)

539)

- (65) キラー細胞レクチン様受容体NKG2F (Genbank No. AJ001683)
- (66) ショウジョウバエdiscs遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム2 (hdlg-2) (Genbank No. U13896)
- (67) ヒトSNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (68) c-ets-1プロトオンコジーン of ヒトDNA (Genbank No. X14798)
- (69) EAR-1r (Genbank No. D16815)
- (70) グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gアルファ13) (Genbank No. L22075)
- (71) レチノブラストーマ感受性タンパク質(RB1) (Genbank No. L49229)
- (72) タンパク質チロシンホスファターゼのSH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (73) EST14e9ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W25874)
- (74) MDM2-様p53-結合タンパク質 (MDMX) (Genbank No. AF007111)
- (75) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Genbank No. AA013087)
- (76) エリスロブラストーシスウイルスオンコジーンホモログ1 (ets-1) (Genbank No. J04101)
- (77) HUMM9, Man9-マンノシダーゼ, アルファ, クラス1A (Genbank No. X74837)
- (78) キネシン重鎖5B (Genbank No. X65873)
- (79) インターフェロン誘導性RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (80) インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (Genbank No. X15949)
- (81) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Genbank No. AI189226)
- (82) コンドロイチン硫酸プロテオグリカンPG-M(バーシカン) (Genbank No. D32039)
- (83) ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローンDKFZp564P0823由来) (Genbank No. AL049962)
- (84) EST36b3ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W27675)
- (85) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1

- (Genbank No. AW006742)
- (86) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1  
(Genbank No. AA457029)
- (87) c-myc プロト-オンコジーン (MYCL2) (Genbank No. J03069)
- (88) 成熟T細胞増殖c6.1B遺伝子; MTCP1遺伝子 (Genbank No. Z24459)
- (89) KIAA0797タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB018340)
- (90) N-ras (Genbank No. X02751)
- (91) WDリピートタンパク質HAN11 (Genbank No. U94747)
- (92) KIAA1048タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB028971)
- (93) KIAA0454タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB007923)
- (94) シスチン/グルタメートトランスポーター (Genbank No. AB026891)
- (95) ミクロゾーマルストレス70タンパク質 ATPaseコア (stch) (Genbank No. U04735)
- (96) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2.7.1.37)  
(Genbank No. X07767)
- (97) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2497327 (Genbank No. AW003733)
- (98) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-487691 (Genbank No. AA058762)
- (99) モノアミンオキシダーゼ B (MAOB) (Genbank No. M69177)
- (100) リポコルチン-III (アネキシンA3) (Genbank No. M20560)
- (101) ホモサピエンス染色体1 特異的転写産物KIAA0508 (Genbank No. AB007977)
- (102) 血小板活性化因子レセプター (Genbank No. D10202)
- (103) EST DKFZp586A2224\_s1ホモサピエンスcDNA (Genbank No. AL048308)
- (104) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼのPCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (105) ゲルゾリン;マクロファージキャッピングタンパク質;ビリン (Genbank No. M94345)
- (106) EST 31c9ホモサピエンスcDNA (Genbank No. W27466)
- (107) ディアファナス 2 型アイソフォーム12Cタンパク質 (DIA-156) (Genbank

No. Y15909)

- (108) インシュリン受容体前駆体 (Genbank No. X02160)
- (109) ニューレグリン 1 型 (HRGアルファ) (Genbank No. L41827)
- (110) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (111) 電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (Genbank No. X71129)
- (112) p160 (Genbank No. U88153)
- (113) カルシニューリン依存性活性化T細胞核因子 (NF-ATc) (Genbank No. U08015)
- (114) KIAA0563タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB011135)
- (115) 血管平滑筋アルファ-アクチン (Genbank No. X13839)
- (116) ラド17-様タンパク質 (RAD17) (Genbank No. AF076838)
- (117) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Genbank No. AI762213)
- (118) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-979142, EST ni38e08.s1 (Genbank No. AA522537)
- (119) ヒトT54タンパク質 (T54) (Genbank No. U66359)
- (120) アシル-CoAデヒドロゲナーゼ;SCAD遺伝子 (Genbank No. Z80345)
- (121) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)
- (122) ドレブリンE (Genbank No. D17530)
- (123) 受容体タンパク質チロシンキナーゼEphA4(HEK8) (Genbank No. L36645)
- (124) tobファミリートランスデューサー ERBB2, 2 (Genbank No. D64109)
- (125) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1657913, EST ox31b09.s1 (Genbank No. AI039144)
- (126) ホモゲンチセート1,2-ジオキシゲナーゼ (Genbank No. AF000573)
- (127) MFH-増殖配列 (MASL1) (Genbank No. AB016816)
- (128) KIAA0994タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB023211)
- (129) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-826408, EST aa71e09.s1 (Genbank No. AA521060)

- (130) ニュートロフィル細胞質因子 4 型 (p40フォックス) (Genbank No. X77094)
- (131) ムチン5b (Genbank No. HG2689-HT2785)
- (132) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-965972, EST nh92c11.s1 (Genbank No. AA528252)
- (133) 細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブユニット (CD51) (Genbank No. M14648)
- (134) クラスターIncl AL049435:ホモサピエンス mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (クローンDKFZp586B0220由来) (Genbank No. AL049435)
- (135) ホモサピエンスクローンS164 cDNA, 3 end of cds /cds (Genbank No. L40392)
- (136) KIAA1009タンパク質のmRNA (Genbank No. AB023226)
- (137) KIAA0716タンパク質のmRNA (Genbank No. AB018259)
- (138) バニン様-遺伝子; vnn1遺伝子; VNN1タンパク質 (Genbank No. AJ132099)
- (139) 7q21.1-q31.1由来のホモサピエンスPACクローンDJ0808A01 (Genbank No. AC004893)
- (140) KIAA1050タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB028973)
- (141) ヒト染色体16 BACクローンCIT987SK-A-270G1 (Genbank No. AF001549)
- (142) 転写因子TREBタンパク質 (Genbank No. X55544)
- (143) KIAA0548タンパク質のホモサピエンスmRNA (Genbank No. AB011120)
- (144) p300;転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (Genbank No. U01877)
- (145) インテグリンアルファE前駆体(CD103) (Genbank No. L25851)
- (146) ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Genbank No. AI148772)
- (147) ホモサピエンスmRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 417629 (Genbank No. AL109724)
- (148) デイフェンシンアルファ3 (Genbank No. L12691)
- (149) ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン=DKFZp564J2262-r1 (Genbank N

o. AL036554)

(150) エラスターゼ／メジュラシン (Genbank No. M34379)

(151) アンゲルマン症候群遺伝子, E6-APユビキチンプロテインリガーゼ (UBE3A)  
(Genbank No. AF002224)

(152) 骨格筋165kDタンパク質 (Genbank No. X69089)

【請求項 1 7】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質のうち、2 ないし 50 種類のタンパク質の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 8】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質のうち、2 ないし 20 種類のタンパク質の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の発現量又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 9】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質のうち、2 ないし 10 種類のタンパク質の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項 1 6 記載の方法。



【請求項 20】 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質のうち、1種類のタンパク質の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項 16 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、血球の遺伝子発現を指標とした統合失調症の客観的診断方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

統合失調症（精神分裂病）は、人口の約0.8%が青年期に発症する精神疾患であり、病歴も長期にわたるため、統合失調症による社会的損失は計り知れないものとなっている。このため、これまでに、世界中の多くの研究室で、統合失調症の治療法及び診断法が盛んに研究されており、治療については、クロルプロマジン等のドーパミン受容体拮抗薬が開発されて以来、長足の進歩を遂げている。これに対して、統合失調症の診断法は、最新の診断基準であるDSMIVにおいても、妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型といった心理症候学でのみ規定されているので、最終的な診断は担当医の主観に依存せざるを得ず、診断の精度は十全ではない。このような現状の下、現在、統合失調症の原因遺伝子の染色体マッピング、及びその同定が盛んに繰り広げられているが、確定的な報告はない。

【0003】

統合失調症の発症には、少なからず遺伝背景がリスク因子として存在するが、最近の遺伝学的解析においても、複数の遺伝子がかかわっていることが判明している（非特許文献1参照）、疾患そのものも、上記症候学から複数の疾患が組み

合わさったものと考えられている（非特許文献2参照）。

【0004】

統合失調症は、脳神経ばかりでなく免疫系や全身にもかかわる全身に広がる疾患であると最近では言われるようになってきている。実際、われわれを含め末梢の血清成分である上皮成長因子（非特許文献3参照）、脳由来神経栄養因子（非特許文献4参照）、インターロイキン（非特許文献5参照）が発病にともなってレベル変化することが知られ、本疾患の診断法として権利化されているものの、判定率は低かった。なお、先行文献としては下記に示すものの他に、本出願時にはまだ未公開である特願平2000-331742号、特願平2001-228038号、特願平2002-036937号が挙げられる。

【0005】

【特許文献1】

特開平2001-235470号広報

【特許文献2】

特開平2001-245661号広報

【非特許文献1】

チウ・ワイエフ（Chiu YF）他8名、モレキュラー・サイカトリー（Mol Psychiatry）、2002年、第7巻、第6号、p658-664.

【非特許文献2】

キルクパトリック・ビー（Kirkpatrick B）他3名、アチーブメント・オブ・ジェネティック・サイカトリー（Arch Gen Psychiatry）、2001年2月、第58巻、第2号:p165-171.

【非特許文献3】

那波宏之 他9名、モレキュラー・サイカトリー（Mol Psychiatry）、2002年、第7巻、第7号、p673-682.

【非特許文献4】

那波宏之 他6名、サイカトリー・リサーチ（Psychiatry Res.）、2002年6月31日、第110巻、第3号、p249-257.

【非特許文献5】

秋山、シゾフェリア・リサーチ (Schizophr Res.)、1999年5月4日、第37巻、第1号、p97-106.

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記課題を解決するためになされたものであり、患者に危険や苦痛を強いることなく、少量の血液サンプルを用いて統合失調症の信頼性の高い診断方法を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

前記課題を解決するために、本発明は被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記被験者における当該遺伝子の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備する方法を提供する。

【0008】

更に本発明は被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

血液中の単核球に由来するタンパク質を前記被験者から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質（その断片を含む）又は統合失調症の進行に

伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質（その断片を含む）からなる群から選択された少なくとも 1 つのタンパク質の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記被験者における当該タンパク質の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備する方法を提供する。

#### 【0009】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、統合失調症患者の発生に伴い、下記の表 1 に記載された 132 種の遺伝子 mRNA の発現量が統計学的に有意に変化し、また表 2 に記載された 34 種の遺伝子 mRNA の発現量が統合失調症の進行に伴い統計学的に有意に変化しているという本発明者らの発見に基いてなされたものである。下記実験例で詳述されているように、本発明者らは、急性期と慢性期の入院統合失調症患者と正常者の末梢血単核球における約 12000 種の遺伝子の発現量を相互に比較することによって、本疾患に伴って発現変化する遺伝子 152 個を見出した。また、それらの遺伝子において測定した統計量を下記の表 3 に示す。

#### 【0010】

また、表 1 に挙げられている遺伝子群のうち 24 個の遺伝子は、健常者に比べ急性期の未治療の統合失調症患者で発現量が変化した。また、111 個の遺伝子は慢性期の入院中の統合失調症患者で発現量が変化した遺伝子である。なお、3 個の遺伝子は重複して両患者群で変化する。

#### 【0011】

なお本明細書において「統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸」とは、表 1 に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名と、併記した GenBank 受付番号により特定される核酸を意味する。表

1 に挙げられている遺伝子群のうちNo.1からNo.99及びNo.129からNo.132は、統合失調症によりその発現量が減少する遺伝子群である。一方、表1に挙げられている遺伝子群のうちNo.99からNo.128は、統合失調症によりその発現量が増加する遺伝子群である。

#### 【0012】

また本明細書において「統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸」とは、表2に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名と、併記したGenBank受付番号により特定される核酸を意味する。下記の実施例において示すように、表1と表2に記載された合計152個の遺伝子群は、統合失調症を診断する本発明の目的で有用である。なお表3には表1と表2に記載された152個の遺伝子の統計量が記載されており、また表3において「NS」のマークが付された遺伝子は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子であり、表2で列記されたものに対応する。

#### 【0013】

なお本発明の方法は、ヒト以外の種々の動物、特に哺乳動物においても、被験動物が統合失調症に罹患しているか否かを診断する目的においても有用である。下記において、被験動物とはヒト以外の動物を、好ましくは哺乳動物を現すものとする。

#### 【0014】

即ち、本発明は被験動物が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

核酸を含有する血液中の単核球を前記被験動物から採取する工程と、

前記単核中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常動物もしくは

統合失調症動物の定量値水準と比較して、前記被験動物における当該遺伝子の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験動物が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備する方法も提供するものである。

【0015】

更に本発明は被験動物が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

血液中の単核球に由来するタンパク質を前記被験動物から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質（その断片を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質（その断片を含む）からなる群から選択された少なくとも1つのタンパク質の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質の健常動物もしくは統合失調症動物の定量値水準と比較して、前記被験動物における当該タンパク質の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験動物が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備する方法も提供するものである。

【0016】

【表 1】

No	Genbank	遺伝子名
1	AI677689	ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン =IMAGE-2329930, EST wd33c06.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2329930)
2	Z23115	Bcl-XI
3	X69115	ジンクフィンガー蛋白ZNF37A mRNA (ZNF37A mRNA for zinc finger)
4	X07024	細胞増殖におけるCCG1 protein inv.のためのHSCCG1 Human Xクロモソーム配列 (HSCCG1 Human X chromosome mRNA for CCG1 protein inv. in cell proliferation)
5	L42243	インターフェロンレセプター(IFNAR2) (alternatively spliced interferon receptor)
6	HG960-H T 960	グアニンヌクレオチド交換因子1 (Guanine Nucleotide Exchange Factor 1)
7	Z12173	グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Glucosamine-6-sulphatase)
8	X98176	MACH-ベータ-1タンパク質 (カスパーゼ8) (MACH-beta-1 protein)
9	W25921	EST15a11ホモサピエンスcDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (15a11 Homo sapiens cDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723)
10	Z35102	Ndrプロテインキナーゼ (Ndr protein kinase)
11	U28964	14-3-3タンパク質 (14-3-3 protein)
12	X74262	レチノブラストーマ結合タンパク質をコードするRbAp48 mRNA (RbAp48 mRNA encoding retinoblastoma binding protein)
13	Y09568	SNAP23Bタンパク質 (SNAP23B protein)

14	AF038960	カリウム誘導欠損1型の阻止タンパク質 (SKD1 homolog)
15	AI955897	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2509049, ETS wt31b09.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2509049)
16	X69086	ウトロフィン (Utrophin)
17	M80629	cdc2-関連タンパク質キナーゼ (CHED) (cdc2-related protein kinase)
18	U12022	カルモジュリン1型 (CALM1) (calmodulin)
19	X74594	Rb2/p130タンパク質 (Rb2/p130 protein)
20	M64174	タンパク質チロシンキナーゼJAK1 (protein-tyrosine kinase JAK1)
21	M28212	GTP-結合タンパク質RAB6 (GTP-binding protein RAB6)
22	U94333	Clq/MBL/SPAレセプターC1qR(p) (Clq/MBL/SPA receptor C1qR(p))
23	U13948	ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質AF10 (zinc finger/leucine zipper protein)
24	U96919	イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼI型-ベータ (inositol polyphosphate 4-phosphatase type I-beta)
25	U26398	イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼ (inositol polyphosphate 4-phosphatase)
26	AF068836	サイトヘシン結合タンパク質HE (Cytohesin binding protein HE)
27	L43821	フィラメンテーションエンハンサーのCAS様タンパク質 (HEF1) (Enhancer of filamentation)
28	U17032	RhoGTPアーゼ活性化タンパク質5型 (p190-B)
29	AB022017	AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (AMP-activated protein kinase alpha-1)
30	AF038897	シンタキシン16 (Syntaxin 16)



31	HG846-H	サイクロフィリン-関連タンパク質 T846 (Cyclophilin-Related Protein)
32	L04288	ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Natural killer-tumor recognition sequence)
33	S66213	インテグリンアルファ6B (CD49f) (integrin alpha 6B)
34	AF052160	ホモサピエンスクローン24629配列 (Homo sapiens clone 24629 mRNA sequence)
35	AB015982	タンパク質CキナーゼNu(EPK2) (EPK2 mRNA for serine/threonine kinase)
36	S79325	ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域SYT-SSX1部 mRNA [Partial Mutant, 3' genes, 585 nt] [synovial sarcomas, mRNA Partial Mutant, 3' genes, 585 human, nt]
37	M55536	グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Glucose transporter pseudogene)
38	X97674	核受容体共活性化因子2 (TIF2) (transcriptional intermediary factor 2)
39	U16028	CRE-BP1 転写因子 (CRE-BP1 transcription factor)
40	M27504	II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (topoisomerase type II)
41	U13044	核レスピレートリー因子-2サブユニットアルファ (Nuclear respiratory factor-2 subunit alpha)
42	AC004990	7q11.23-q21由来PACクローンRP5-1185I07 (PAC clone DJ1185I07 from 7q11.23-q21)
43	AF048732	サイクリンT2b (Cyclin T2b)
44	AF061261	C3H型ジンクフィンガータンパク質(MBLL) (zinc finger protein)
45	U29671	メックキナーゼ (Mekk) (MEK kinase)
46	AB023967	ロッド1 (Rod1)
47	U07794	HSTXKヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (HSTXK Human tyrosine kinase)

48	U48736	セリン/スレオニンタンパク質キナーゼPRP4類似体 (PRP4h) (serine/threonine protein kinase PRP4h)
49	AJ001810	プレ-mRNA解裂因子 I サブユニットIm (pre-mRNA cleavage factor I subunit)
50	AI961669	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2512364)
51	Z48579	ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (disintegrin-metalloprotease)
52	AF047432	ADP-リボシル化因子 6 番 (ARF6) (ADP-ribosylation factor)
53	U50553	DEAD/Hボックス含有ヘリケース様タンパク質2 (DDX14) (helicase like protein 2)
54	U57317	p300/CBP-関連因子(P/CAF) (p300/CBP-associated factor)
55	U08316	リボゾームタンパク質S6キナーゼ (ISPK-1) (insulin-stimulated protein kinase 1)
56	X77794	サイクリンG1 (cyclin G1)
57	U43083	グアニン結合性タンパク質q型(Gaq) (G alpha-q)
58	AF094481	トリヌクレオチドリピートCGG-DNA結合タンパク質 p20-CGGBP (CGGBP) (trinucleotide repeat DNA binding protein p20-CGGBP)
59	L12002	インテグリンアルファ 4 サブユニット(CD49d) (integrin alpha 4 subunit)
60	AB002450	染色体 5q21-22由来, クローン-A3-A (chromosome 5q21-22, clone-A3-)
61	X77723	子宮内膜未知タンパク質 (unknown protein of uterine endometrium)
62	M97935	転写因子ISGF-3 (STAT91) (transcription factor ISGF-3)
63	AC002086	Xq23由来ヒトPACクローンRP3-525N14 (Human PAC clone DJ525N14 from Xq23)

64	AF100539	SH2ドメインタンパク質1A アイソフォームB (SH2D1A) (SH2 domain protein 1A isoform B)
65	AJ001683	キラー細胞レクチン様受容体NKG2F (NKG2F)
66	U13896	ショウジョウバエdiscs遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム2 (hdlg-2) (Human homolog of Drosophila discs large protein, isoform 2 (hdlg-2))
67	U57452	ヒトSNF1-様タンパク質キナーゼ (Human SNF1-like protein kinase)
68	X14798	c-ets-1プロトオンコジーンのヒトDNA (Human DNA for c-ets-1 proto-oncogene)
69	D16815	EAR-1r
70	L22075	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gアルファ13) (guanine nucleotide regulatory protein)
71	L49229	レチノブラストーマ感受性タンパク質(RB1) (retinoblastoma susceptibility protein)
72	D13540	タンパク質チロシンホスファターゼのSH-PTP3 (SH-PTP3 for protein-tyrosine phosphatase)
73	W25874	EST14e9ホモサピエンスcDNA (14e9 Homo sapiens cDNA) (14e9 Homo sapiens cDNA)
74	AF007111	MDM2-様p53-結合タンパク質 (MDMX) (MDM2-like p53-binding protein)
75	AA013087	ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン =IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Homo sapiens cDNA, 5' end /clone=IMAGE-360208)
76	J04101	エリスロブラストーシスウイルスオンコジーンホモログ1 (ets-1) (erythroblastosis virus oncogene homolog 1)
77	X74837	HUMM9,Man9-マンノシダーゼアルファ、クラス1A (HUMM9,Man9-mannosidase)
78	X65873	キネシン重鎖5B (Kinesin heavy chain)

79	U50648	インターフェロン誘導性RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (interferon-inducible RNA-dependent protein kinase)
80	X15949	インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (interferon regulatory factor-2)
81	AI189226	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-1722789)
82	D32039	コンドロイチン硫酸プロテオグリカンPG-M(バーシカン) (proteoglycan PG-M(V3))
83	AL049962	ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローン DKFZp564P0823由来) (Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp564P0823 (from clone DKFZp564P0823))
84	W27675	EST36b3ホモサピエンスcDNA (36b3 Homo sapiens cDNA)
85	AW00674 2	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2489058)
86	AA457029	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-815515)
87	J03069	c-myc プロト-オンコジーン(MYCL2) (c-myc proto-oncogene)
88	Z24459	成熟T細胞増殖c6.1B遺伝子; MTCP1遺伝子 c6.1B gene; MTCP1 gene
89	AB018340	KIAA0797タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0797 protein)
90	X02751	N-ras
91	U94747	WDリピートタンパク質HAN11 (WD repeat protein HAN11)
92	AB028971	KIAA1048タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA1048 protein)
93	AB007923	KIAA0454タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0454 protein)

94	AB026891	シスチン/グルタメートトランスポーター (cystine/glutamate transporter)
95	U04735	ミクロゾーマルストレス70タンパク質 ATPaseコア(stch) (microsomal stress 70 protein ATPase core)
96	X07767	cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアル ファ型(EC 2.7.1.37) (cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit type alpha (EC 2.7.1.37))
97	AA058762	ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン =IMAGE-487691 (Homo sapiens cDNA, 5' end /clone=IMAGE-487691)
98	M69177	モノアミンオキシダーゼ B (MAOB) (monoamine oxidase B)
99	M20560	リポコルチン-III (アネキシン A3) (lipocortin-III)
100	AB007977	ホモサピエンス染色体1 特異的転写産物KIAA0508 (Homo sapiens chromosome 1 specific transcript KIAA0508)
101	D10202	血小板活性化因子レセプター (platelet-activating factor receptor)
102	AL048308	EST DKFZp586A2224_s1ホモサピエンスcDNA (DKFZp586A2224_s1 Homo sapiens cDNA)
103	X66363	セリン/スレオニンタンパク質キナーゼのPCTAIRE-1 (PCTAIRE-1 for serine/threonine protein kinase)
104	M94345	ゲルソリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビ リン (gelsolin; macrophage capping protein; villin)
105	W27466	EST 31c9ホモサピエンスcDNA (31c9 Homo sapiens cDNA)
106	Y15909	ディアファナス 2 型アイソフォーム12Cタンパク質 (DIA-156) (dia-156 protein)
107	X02160	インシュリン受容体前駆体 (insulin receptor precursor)
108	L41827	ニューレグリン 1 型 (HRGアルファ) (heregulin; sensory and motor neuron-derived factor)

109	AF026548	分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase kinase precursor)
110	X71129	電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (electron transfer flavoprotein beta subunit)
111	U88153	p160
112	U08015	カルシニューリン依存性活性化T細胞核因子 (NF-ATc)
113	AB011135	KIAA0563タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0563 protein)
114	X13839	血管平滑筋アルファ・アクチン (vascular smooth muscle alpha-actin)
115	AF076838	ラド17-様protein (RAD17) (Rad17-like protein)
116	AI762213	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2394055)
117	L77213	ホスフォメバロネートキナーゼ (Phosphomevalonate kinase)
118	D17530	ドレブリンE (drebrin E)
119	D64109	tobファミリートランスデューサー ERBB2,2 (tob family)
120	AB016816	MASL1
121	AB023211	KIAA0994タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0994 protein)
122	AA521060	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-826408 EST aa71e09.s1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-826408)
123	X77094	ニュートロフィル細胞質因子4型 (p40フォックス) (p40phox)
124	HG2689- HT2785	ムチン5b (Mucin 5b, Tracheobronchial)

125	AC004893	7q21.1-q31.1由来のホモサピエンスPACクローン DJ0808A01 (Homo sapiens PAC clone DJ0808A01 from 7q21.1-q31.1)
126	AB028973	KIAA1050タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA1050 protein)
127	AI148772	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-1714897)
128	AL109724	ホモサピエンスmRNA全長挿入物cDNAクローン EUROIMAGE 417629 (Homo sapiens mRNA full length insert cDNA clone EUROIMAGE 417629)
129	L12691	ディフェンシンアルファ3 (neutrophil peptide-3)
130	M34379	エラスターゼ/メジュラシン (elastase/medullasin)
131	AF002224	アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテイン リガーゼ3A (UBE3A) (Angelman Syndrome Gene, E6-AP ubiquitin protein ligase 3A (UBE3A))
132	X69089	骨格筋165kDタンパク質 (skeletal muscle 165kD protein)

【0017】

【表 2】

No	Genbank	遺伝子名
1	AI677689	ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン =IMAGE-2329930, EST wd33c06.x1 (Homo sapiens Cdna, 3' end /clone=IMAGE-2329930)
2	X74837	HUMM9,Man9-マンノシダーゼアルファ、クラス1A (HUMM9,Man9-mannosidase)
3	D32039	コンドロイチン硫酸プロテオグリカンPG-M(パーシカン) (proteoglycan PG-M(V3))
4	Z24459	成熟T細胞増殖c6.1B遺伝子; MTCP1遺伝子 c6.1B gene; MTCP1 gene
5	X07767	cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型(EC 2.7.1.37) (cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit type alpha (EC 2.7.1.37))
6	AW003733	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2497327 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2497327)
7	M20560	リポコルチン-III (アネキシン A3) (lipocortin-III)
8	X66363	セリン/スレオニンタンパク質キナーゼのPCTAIRE-1 (PCTAIRE-1 for serine/threonine protein kinase)
9	AI762213	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2394055)
10	AA522537	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-979142, EST ni38e08.s1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-979142)
11	U66359	ヒトT54タンパク質 (T54) (Human T54 protein)
12	Z80345	アシル-CoAデヒドロゲナーゼ;SCAD遺伝子 (acyl-CoA dehydrogenase; SCAD gene)
13	D17530	ドレブリンE (drebrin E)



14	L36645	受容体タンパク質チロシンキナーゼEphA4(HEK8) (Receptor protein-tyrosine kinase)
15	D64109	tobファミリートランスジューサー ERBB2,2 (tob family)
16	AI039144	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-1657913, EST ox31b09.s1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-1657913)
17	AF000573	ホモゲンチセート1,2-ジオキシゲナーゼ (homogentisate 1,2-dioxygenase)
18	AB016816	MASL1
19	AA528252	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-965972, EST nh92c11.s1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-965972)
20	M14648	細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブ ユニット (CD51) (cell adhesion protein (vitronectin) receptor alpha subunit)
21	AL049435	クラスターIncl AL049435:ホモサピエンスmRNA; cDNA DKFZp586B0220 (Cluster Incl AL049435:Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (from clone DKFZp586B0220)
22	L40392	ホモサピエンスクローンS164 cDNA, 3 end of cds /cds (Homo sapiens (clone S164) mRNA, 3 end of cds /cds)
23	AB023226	KIAA1009タンパク質のmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA1009 protein)
24	AB018259	KIAA0716タンパク質のmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0716 protein)
25	AJ132099	バニン様-遺伝子; vnn1遺伝子; VNN1タンパク質 (vanin-like gene; vnn1 gene; VNN1 protein)
26	AC004893	7q21.1-q31.1由来のホモサピエンスPACクローン DJ0808A01 (Homo sapiens PAC clone DJ0808A01 from 7q21.1-q31.1)
27	AF001549	ヒト染色体16 BACクローンCIT987SK-A-270G1 (Human Chromosome 16 BAC clone CIT987SK-A-)
28	X55544	転写因子 TREB タンパク質 (TREB protein)

29	AB011120	KIAA0548タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0548 protein)
30	U01877	p300;転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (p300; transcriptional adaptor protein; E1A-binding protein)
31	L25851	インテグリンアルファE前駆体(CD103) (integrin alpha E precursor)
32	AI148772	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-1714897)
33	L12691	ディフェンシンアルファ3 (neutrophil peptide-3)
34	AL036554	ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン =DKFZp564J2262-r1 (Homo sapiens cDNA, 5' end /clone=DKFZp564J2262)

【 0 0 1 8 】

【表 3】

No.	Genbank	信常者群		信常者群間値		患者群		患者群間値		患者群総合		Welch T test		
		Mean	S.D.	5%閾値	1%閾値	平均値	標準偏差	5%閾値	1%閾値	平均値	P急性比較	P慢性比較	有意	
1	A677689	減少	1.12	0.81	-0.18	-0.76	0.92	0.61	1.90	2.33	0.82	0.049	CN	0.947
2	Z23115	減少	1.72	0.93	-0.44	-0.82	0.79	0.23	2.08	2.63	0.47	0.027	CN	0.051
3	X69115	減少	2.19	1.20	0.27	-0.60	1.07	1.18	2.96	3.78	0.49	0.404		CS
4	X07024	減少	1.64	0.74	0.46	-0.07	0.76	0.44	1.47	1.78	0.47	0.043	CN	CS
5	L42243	減少	1.61	0.62	0.62	0.17	0.83	0.35	1.39	1.63	0.51	0.044		CS
6	HG960-HT960	減少	1.53	0.48	0.75	0.40	0.79	0.48	1.55	1.89	0.52	0.082		CS
7	Z12173	減少	1.97	0.77	0.75	0.19	0.85	0.60	1.82	2.24	0.43	0.184		CS
8	X98176	減少	1.83	0.58	0.91	0.49	0.80	0.53	1.64	2.01	0.44	0.056		CS
9	W25921	減少	1.48	0.47	0.74	0.40	0.81	0.43	1.51	1.81	0.55	0.209		CS
10	Z35102	減少	1.53	0.36	0.95	0.69	0.80	0.36	1.37	1.63	0.52	0.048		CS
11	U28964	減少	1.57	0.51	0.75	0.38	0.84	0.33	1.36	1.59	0.53	0.046		CS
12	X74262	減少	1.47	0.45	0.75	0.43	0.83	0.39	1.45	1.72	0.56	0.196		CS
13	Y09588	減少	1.56	0.41	0.91	0.62	0.86	0.41	1.51	1.79	0.55	0.163		CS
14	AF038960	減少	1.61	0.60	0.66	0.22	0.83	0.48	1.61	1.95	0.52	0.247		CS
15	A955897	減少	1.88	0.64	0.85	0.39	1.00	0.52	1.83	2.19	0.53	0.255		CS
16	X69086	減少	1.64	0.62	0.65	0.21	0.91	0.44	1.61	1.92	0.56	0.276		CS
17	M80629	減少	1.72	0.57	0.81	0.40	0.92	0.43	1.61	1.90	0.54	0.215		CS
18	U12022	減少	1.61	0.48	0.84	0.49	0.80	0.36	1.38	1.63	0.50	0.041		CS
19	X74594	減少	1.77	0.47	1.02	0.68	0.91	0.48	1.68	2.01	0.51	0.1		CS
20	M64174	減少	1.76	0.46	1.01	0.68	0.92	0.40	1.56	1.84	0.52	0.058		CS
21	M28212	減少	1.72	0.43	1.04	0.73	0.87	0.46	1.61	1.94	0.51	0.137		CS
22	U94333	減少	1.49	0.44	0.79	0.48	0.81	0.47	1.56	1.89	0.55	0.331		CS
23	U13948	減少	1.41	0.29	0.95	0.74	0.80	0.37	1.38	1.64	0.56	0.07		CS
24	U96919	減少	1.72	0.86	0.34	-0.28	0.86	0.46	1.61	1.93	0.50	0.198		CS
25	U26398	減少	1.39	0.47	0.84	0.31	0.70	0.42	1.38	1.67	0.51	0.037		CS
26	AF068836	減少	1.66	0.53	0.81	0.43	0.88	0.49	1.68	2.02	0.53	0.093		CS
27	L43821	減少	1.74	0.61	0.77	0.33	1.02	0.49	1.80	2.14	0.58	0.421		CS
28	U17032	減少	1.63	0.79	0.37	-0.20	0.94	0.61	1.91	2.34	0.58	0.497		CS
29	AB022017	減少	1.90	0.99	0.32	-0.39	0.74	0.51	1.55	1.91	0.39	0.029	CN	0.014
30	AF038897	減少	1.97	0.75	0.77	0.23	0.80	0.57	1.71	2.10	0.41	0.083		CS
31	HG846-HT846	減少	1.92	0.88	0.51	-0.12	0.84	0.54	1.70	2.08	0.43	0.152		CS
32	L04288	減少	2.39	1.48	0.02	-1.05	0.92	0.85	2.28	2.88	0.39	0.117		CS
33	S66213	減少	2.08	1.14	0.25	-0.57	0.93	0.54	1.79	2.17	0.45	0.134		CS
34	AF052160	減少	1.86	1.14	0.03	-0.79	0.91	0.65	1.95	2.40	0.49	0.222		CS
35	AB015982	減少	1.64	0.64	0.62	0.16	0.91	0.58	1.84	2.25	0.55	0.418		CS
36	S79325	減少	3.05	1.47	0.70	0.35	0.92	1.13	2.72	3.51	0.30	0.232		CS
37	M55536	減少	2.89	1.96	-0.25	-1.67	0.88	1.16	2.74	3.56	0.30	0.274		CS
38	X97874	減少	2.64	1.56	0.15	-0.98	0.91	0.98	2.47	3.15	0.34	0.238		CS
39	U16028	減少	1.93	1.04	0.26	-0.49	0.85	0.70	1.96	2.45	0.44	0.037		CS
40	M27504	減少	2.47	1.43	0.18	-0.84	1.01	1.03	2.66	3.38	0.41	0.425		CS

No.	Genbank	健常者群		健常者群閾値		患者群		患者群閾値		患者総合	Welch T test		
		Mean	S.D.	5%閾値	1%閾値	平均値	標準偏差	5%閾値	1%閾値		P急性比較	有症	P慢性比較
41	U13044	2.47	1.72	-0.29	-1.53	1.14	0.87	2.53	3.14	0.46	0.478		0.022
42	AC004990	2.57	1.17	0.70	-0.14	0.88	1.06	2.57	3.32	0.34	0.276		0.001
43	AF048732	2.36	1.33	0.23	-0.72	0.97	0.77	2.20	2.74	0.41	0.22		0.006
44	AF061261	1.95	1.14	0.12	-0.70	0.87	0.74	2.06	2.59	0.45	0.384		0.01
45	U29671	2.18	1.19	0.28	-0.58	1.06	0.81	2.36	2.93	0.49	0.438		0.01
46	AB023967	2.07	1.34	-0.07	-1.04	1.11	0.63	2.12	2.56	0.53	0.354		0.039
47	U07794	1.78	0.90	0.34	-0.31	0.94	0.71	2.07	2.57	0.53	0.49		0.01
48	U48736	1.94	1.20	0.02	-0.85	1.01	0.74	2.19	2.71	0.52	0.57		0.02
49	AJ001810	1.70	0.88	0.29	-0.35	0.98	0.72	2.14	2.64	0.58	0.943		0.009
50	AJ961869	1.73	0.89	0.31	-0.33	0.93	0.57	1.84	2.24	0.54	0.514		0.009
51	Z48579	1.76	0.92	0.29	-0.38	0.77	0.65	1.81	2.27	0.44	0.259		0.005
52	AF047432	1.82	0.78	0.58	0.01	0.84	0.70	1.95	2.44	0.46	0.298		0.002
53	U50553	1.61	0.63	0.59	0.14	0.92	0.69	2.03	2.51	0.57	0.554		0.005
54	U57317	2.30	1.12	0.51	-0.30	0.97	0.72	2.12	2.62	0.42	0.144		0.005
55	U08316	1.91	0.94	0.40	-0.28	0.89	0.47	1.64	1.97	0.47	0.12		0.007
56	X77794	1.82	0.77	0.60	0.05	1.01	0.58	1.93	2.34	0.55	0.348		0.005
57	U43083	1.94	0.90	0.50	-0.15	0.91	0.53	1.76	2.13	0.47	0.193		0.004
58	AF094481	1.63	0.68	0.54	0.05	0.92	0.41	1.58	1.86	0.57	0.243		0.005
59	L12002	1.70	0.85	0.34	-0.28	0.86	0.44	1.57	1.88	0.51	0.195		0.009
60	AB002450	1.81	1.17	-0.08	-0.90	0.93	0.64	1.96	2.41	0.51	0.316		0.037
61	X77723	1.81	0.72	0.66	0.14	0.93	0.79	2.19	2.74	0.51	0.593		0.001
62	M97935	2.89	1.76	-0.12	-1.39	1.06	0.99	2.65	3.34	0.39	0.321		0.012
63	AC002086	2.08	1.07	0.36	-0.41	0.85	0.58	1.78	2.18	0.41	0.139		0.004
64	AF100539	1.89	0.88	0.48	-0.15	0.90	0.59	1.85	2.26	0.48	0.092		0.007
65	AJ001683	1.86	0.82	0.54	-0.05	1.07	1.01	2.67	3.38	0.57	0.756		0.007
66	U13896	1.71	0.78	0.45	-0.11	0.96	0.87	2.35	2.96	0.56	0.61		0.012
67	U57452	3.12	2.13	-0.29	-1.83	0.95	0.65	1.98	2.44	0.30	0.041	CN	0.013
68	X14798	2.40	1.46	0.07	-0.98	0.92	0.63	1.93	2.38	0.38	0.11		0.01
69	D16815	2.36	1.40	0.11	-0.90	1.01	0.83	2.33	2.91	0.43	0.274		0.011
70	L22075	4.79	4.19	-1.92	-4.94	0.87	1.40	3.10	4.08	0.18	0.1		0.016
71	L49229	3.39	2.63	-0.82	-2.72	1.10	1.78	3.94	5.19	0.32	0.44		0.016
72	D13540	3.60	2.27	-0.02	-1.65	0.99	2.09	4.34	5.81	0.27	0.399		0.004
73	W25874	2.38	1.33	0.25	-0.71	0.70	0.99	2.28	2.98	0.29	0.146		0.002
74	AF007111	2.10	1.22	0.15	-0.73	1.00	0.98	2.54	3.21	0.48	0.424		0.016
75	AA013087	2.94	1.18	1.05	0.20	0.65	0.99	2.24	2.93	0.22	0.115		0
76	J04101	3.05	1.70	0.33	-0.90	0.72	1.04	2.38	3.11	0.24	0.089		0.001
77	X74837	1.93	1.09	0.18	-0.61	0.79	0.48	1.56	1.90	0.41	0.144		0.006
78	X65873	1.80	0.63	0.80	0.34	0.79	0.53	1.63	2.00	0.44	0.054		0
79	U50648	1.68	0.73	0.51	-0.02	0.86	0.35	1.42	1.66	0.51	0.113		0.004
80	X15949	1.50	0.55	0.63	0.23	0.79	0.39	1.42	1.70	0.53	0.095		0.003

NS

No.	Genbank	健常者群		患者群		患者群閾値		患者群標準偏差		患者群閾値		患者群平均値		Welch T test		有意
		Mean	S.D.	5%閾値	1%閾値	5%閾値	1%閾値	平均値	標準偏差	5%閾値	1%閾値	平均値	標準偏差	急性比較	P急性比較	
81	A1189226	減少	1.70	0.33	0.20	-0.47	0.85	0.43	1.54	1.84	0.50	0.047	0.027	0.047	0.027	NS
82	D32039	減少	1.30	0.38	0.69	-0.42	0.83	0.58	1.76	2.16	0.64	0.57	0.002	0.002	0.002	NS
83	AL049362	減少	1.46	0.51	0.63	0.26	0.83	0.47	1.57	1.90	0.57	0.346	0.002	0.346	0.002	NS
84	W27675	減少	1.34	0.24	0.96	0.55	0.55	0.53	1.49	1.86	0.48	0.157	0.001	0.157	0.001	NS
85	AW006742	減少	1.50	0.41	0.85	0.55	0.77	0.55	1.64	2.03	0.51	0.386	0.002	0.386	0.002	NS
86	AA457029	減少	1.36	0.34	0.81	0.56	0.80	0.42	1.47	1.77	0.59	0.60	0.002	0.60	0.002	NS
87	J03069	減少	1.43	0.47	0.68	0.33	0.86	0.50	1.67	2.02	0.60	0.675	0.002	0.675	0.002	NS
88	Z24459	減少	1.43	0.30	0.95	0.74	0.87	0.38	1.49	1.76	0.61	0.89	0.017	0.89	0.017	NS
89	AB018340	減少	1.13	0.17	0.85	-0.51	0.72	0.40	1.36	1.63	0.64	0.084	0.025	0.084	0.025	NS
90	X02751	減少	1.75	0.97	0.19	-0.40	0.72	0.50	1.52	1.88	0.59	0.025	0.003	0.025	0.003	NS
91	U94747	減少	1.44	0.79	0.17	-0.40	0.84	0.67	1.47	1.80	0.59	0.027	0.003	0.027	0.003	NS
92	AB028971	減少	1.22	0.24	0.84	0.67	0.72	0.47	1.47	1.80	0.59	0.4	0.003	0.4	0.003	NS
93	AB007923	減少	1.54	0.56	0.64	-0.58	0.96	0.60	1.92	2.34	0.55	0.164	0.003	0.164	0.003	NS
94	AB026891	減少	1.73	0.99	0.14	-0.58	0.96	0.60	1.92	2.34	0.55	0.908	0.031	0.908	0.031	NS
95	U04735	減少	1.70	0.63	0.70	0.25	0.95	0.43	1.63	1.93	0.56	0.147	0.037	0.147	0.037	NS
96	X07767	減少	1.38	0.76	0.16	-0.39	0.83	0.70	1.94	2.42	0.60	0.35	0.025	0.35	0.025	NS
97	AW003733	減少	1.08	0.36	0.51	0.25	0.84	0.63	1.85	2.29	0.77	0.202	0.011	0.202	0.011	NS
98	AA058762	減少	1.38	0.73	0.21	-0.31	0.66	0.63	1.67	2.12	0.47	0.362	0.003	0.362	0.003	NS
99	M69177	減少	3.57	2.74	-0.81	-2.79	1.32	1.83	4.25	5.53	0.37	0.037	0.001	0.037	0.001	NS
100	M20560	上昇	1.97	1.48	4.34	5.41	2.20	2.70	-2.12	-4.01	1.11	0.037	0.015	0.037	0.015	NS
101	AB007977	上昇	0.69	0.73	-1.33	-1.00	1.65	1.14	-0.18	-0.97	2.39	0.566	0.007	0.566	0.007	NS
102	D10202	上昇	0.58	0.85	-1.37	-0.93	2.09	1.67	-0.58	-1.74	3.60	0.12	0.011	0.12	0.011	NS
103	AL048308	上昇	0.66	0.39	-0.39	-0.25	1.24	0.61	0.27	-0.15	1.89	0.271	0.003	0.271	0.003	NS
104	X66383	上昇	0.34	0.64	2.14	-1.15	2.32	1.98	-0.84	-2.23	6.86	0.035	0.015	0.035	0.015	NS
105	M94345	上昇	0.78	0.28	-0.23	0.13	1.30	0.48	0.53	0.20	1.66	0.003	0.012	0.003	0.012	NS
106	W27466	上昇	0.76	0.24	-0.19	0.20	1.28	0.43	0.60	0.30	1.69	0.002	0.008	0.002	0.008	NS
107	Y15909	上昇	0.68	0.39	-0.37	-0.22	1.27	0.45	0.55	0.24	1.87	0.002	0.008	0.002	0.008	NS
108	X02160	上昇	0.57	0.42	-0.49	-0.40	1.02	0.29	0.56	0.36	1.78	0.008	0.011	0.008	0.011	NS
109	L41827	上昇	0.70	0.37	-0.35	-0.16	1.40	0.61	0.42	-0.01	2.00	0.008	0.008	0.008	0.008	NS
110	AF026548	上昇	0.54	0.41	-0.49	-0.41	1.28	0.51	0.47	0.12	2.36	0.008	0.008	0.008	0.008	NS
111	X71129	上昇	0.70	0.44	-0.46	-0.33	1.45	0.80	0.18	-0.38	2.09	0.008	0.008	0.008	0.008	NS
112	U88153	上昇	0.70	0.41	-0.41	-0.26	1.28	0.65	0.24	-0.22	1.84	0.008	0.008	0.008	0.008	NS
113	U08015	上昇	0.80	0.24	-0.19	0.25	1.62	0.83	0.29	-0.29	2.02	0.008	0.008	0.008	0.008	NS
114	AB011135	上昇	0.71	0.34	-0.31	-0.09	1.27	0.58	0.34	-0.07	1.79	0.008	0.008	0.008	0.008	NS
115	X13839	上昇	0.65	0.41	-0.42	-0.30	1.53	0.81	0.24	-0.33	2.36	0.008	0.008	0.008	0.008	NS
116	AF076838	上昇	0.65	0.53	-0.66	-0.57	1.37	0.87	0.31	-0.16	2.10	0.008	0.008	0.008	0.008	NS
117	AJ762213	上昇	0.81	0.22	-0.16	0.31	1.35	0.86	-0.03	-0.63	1.66	0.008	0.008	0.008	0.008	NS
118	AA522537	上昇	0.89	0.42	-0.38	-0.10	1.35	0.94	-0.15	-0.81	1.51	0.06	0.06	0.06	0.06	NS
119	U66359	上昇	0.76	0.42	-0.40	-0.21	1.00	0.54	0.13	-0.25	1.30	0.06	0.06	0.06	0.06	NS
120	Z60345	上昇	1.08	1.03	-1.60	-1.32	1.06	0.60	0.11	-0.31	0.98	0.575	0.575	0.575	0.575	NS

No.	Genbank	健康者群		健康者群閾値			患者群			患者群閾値			患者総合			Welch T test			有意
		Mean	S.D.	5%閾値	1%閾値	平均値	標準偏差	5%閾値	1%閾値	平均値	1%閾値	P急性比較	P慢性比較						
121	L77213	上昇	0.68	0.55	-0.69	-0.59	1.26	0.96	-0.28	-0.96	1.86	0.016	CN	0.168	CS	0.043	0.01	0.241	
122	D17530	上昇	1.05	0.62	-0.62	-0.39	0.89	0.64	-0.13	-0.58	0.85	0.015	CN	0.848					
123	L36645	上昇	0.78	0.46	-0.46	-0.29	1.06	0.55	0.17	-0.21	1.36	0.473		0.043					
124	D64109	上昇	0.60	0.52	-0.71	-0.61	1.41	1.11	-0.36	-1.14	2.35	0.771		0.01					
125	A039144	上昇	1.11	0.82	-0.95	-0.79	1.40	1.29	-0.67	-1.57	1.26	0.188		0.241					
126	AF000573	上昇	1.27	0.72	-0.70	-0.41	1.33	1.02	-0.30	-1.02	1.05	0.046		0.426	CS	0.019	0.149		
127	AB016816	上昇	0.66	0.78	-1.90	-1.16	1.54	1.66	-1.12	-2.29	2.34	0.205		0.019					
128	AB023211	上昇	0.72	0.34	-0.30	-0.06	1.29	0.80	0.01	-0.55	1.79	0.044	CN	0.149					
129	AA521060	上昇	0.99	0.31	-0.24	0.28	1.37	0.68	0.28	-0.19	1.38	0.005	CN	0.565					
130	X77094	上昇	0.90	0.41	-0.36	-0.05	1.64	1.11	-0.13	-0.91	1.83	0.035	CN	0.179					
131	HG2689-HT2785	上昇	0.72	0.48	-0.51	-0.31	1.32	0.72	0.17	-0.33	1.84	0.005	CN	0.135	NS	0.161	0.084		
132	AA528252	上昇	1.15	0.48	-0.41	0.02	1.07	0.62	0.08	-0.36	0.93	0.013		0.161					
133	M14648	上昇	1.07	0.42	-0.35	0.09	1.02	0.63	0.01	-0.42	0.95	0.08		0.084					
134	AL049435	上昇	1.07	0.34	-0.26	0.29	1.15	0.64	0.13	-0.32	1.07	0.036		0.119					
135	L40392	上昇	1.13	0.22	-0.16	0.61	1.05	0.64	0.02	-0.43	0.93	0.08		0.008					
136	AB023226	上昇	1.05	0.41	-0.34	0.09	0.96	0.61	-0.01	-0.43	0.92	0.044		0.106	NS	0.791	0.027		
137	AB018259	上昇	0.84	0.69	-0.90	-0.77	1.03	0.52	0.20	-0.17	1.23	0.012		0.791					
138	AJ132099	上昇	1.22	0.54	-0.47	-0.04	1.08	0.72	-0.07	-0.57	0.88	0.016		0.027					
139	AC004893	上昇	0.88	0.29	-0.23	0.21	1.16	0.70	0.04	-0.45	1.31	0.034	CN	0.977					
140	AB028973	上昇	0.73	0.47	-0.49	-0.36	1.15	0.52	0.32	-0.45	1.57	0.013	CN	0.225					
141	AF001549	上昇	1.04	0.58	-0.55	-0.30	1.02	0.78	-0.22	-0.77	0.98	0.135		0.294	NS	0.11	0.082		
142	X55544	上昇	1.05	0.42	-0.35	0.06	0.89	0.54	0.01	-0.37	0.85	0.11		0.294					
143	AB011120	上昇	0.96	0.40	-0.34	0.04	0.97	0.65	-0.07	-0.52	1.01	0.005		0.082					
144	U01877	上昇	1.28	0.94	-1.08	-0.89	1.36	0.99	-0.23	-0.93	1.06	0.095		0.117					
145	L25851	上昇	1.05	0.40	-0.33	0.12	1.10	0.80	-0.17	-0.73	1.05	0.001		0.492					
146	AI148772	上昇	0.70	0.54	-0.65	-0.55	1.23	1.00	-0.37	-1.08	1.75	0.006	CN	0.477	NS	0.891	0.316		
147	AL109724	上昇	0.79	0.73	-1.09	-0.91	1.45	1.13	-0.37	-1.16	1.84	0.003	CN	0.891					
148	L12691	減少	1.64	1.07	-0.08	-0.85	1.84	2.30	5.52	7.13	1.12	0.007	CN	0.316					
149	AL036554	減少	1.28	0.82	-0.05	-0.64	1.72	2.30	5.39	7.00	1.36	0.016	CN	0.325					
150	M34379	減少	1.71	1.01	0.08	-0.65	2.25	3.42	7.72	10.12	1.32	0.007	CN	0.202					
151	AF002224	減少	9.96	11.12	-7.80	-15.84	2.53	6.68	13.22	17.90	0.25	0.613		0.278	CS	0.04	0.041		
152	X69089	減少	5.03	4.83	-2.73	-6.18	1.87	2.35	5.63	7.27	0.37	0.578		0.041					

【0 0 1 9】

表1に記載の遺伝子は、DNAチップ上で(1)その信頼できるシグナル強度を有し、(2)遺伝子発現変化率(「急性未投薬患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量間の比較」もしくは「慢性入院患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量の比較」)で2倍以上もしくは2分の1以下で、(3)患者群と正常群における遺伝子の平均発現量の差の検定で得られたp値が0.05以下という基準全て参酌することによって、統合失調症の診断指標として特に有用であると判断された遺伝子である。なお、「p値」とは、帰無仮説の下で、ある統計量が計測される確率のことをいう。よって、表1は1)急性未治療患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量間の比較、2)慢性入院患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量の比較の2種の統計比較で得られた遺伝子リストの合計よりなる。それゆえ、急性未投薬患者群と慢性服薬患者群をあわせて患者群とした場合、その平均発現量と健常者群の平均発現量間の比較では、必ずしもp値は、0.05の有意確率を下回らない。

#### 【0020】

表2に記載の遺伝子はDNAチップ上で(1)その信頼できるシグナル程度を有し、(2)遺伝子発現変化率「急性未投薬患者群の平均発現量と慢性入院患者の平均の平均発現量の比較」で2倍以上もしくは2分の1以下で、(3)急性患者群と慢性入院患者群の遺伝子発現量の差にp値有意性0.05以下という基準を全て充たすものである。これらの遺伝子は、統合失調症の進行に伴って発現が変化するものであり、統合失調症の病態そのものを反映すると考えられる。よって、これら遺伝子発現量だけを患者群と健常者群の平均発現量を比較した場合には、p値は必ずしも0.05を下回らない。

#### 【0021】

しかしながら、診断の精度を向上させるまたは統合失調症の急性期と慢性期を判別する目的で、(詳細については下記の実施例を参照)、表2に記載された「統合失調症の進行に伴って発現変化する遺伝子」を本診断に選定することもでき、これにより診断精度を上昇させることが可能となる。これらの遺伝子もしくはタンパク質より、最も単純にはp値のみ、又は遺伝子発現変化率のみ、正常群や急性未投薬治療患者群や慢性入院患者群の標準偏差を基準にして、指標として採

用する遺伝子もしくはタンパク質を選定してもよい。

#### 【0022】

p値のみを基準にする場合、p値が0.20以下、より好ましくは0.15以下、より好ましくは0.10以下、より好ましくは0.05以下である遺伝子を指標として選定し得る。さらに好ましくは、p値が0.02以下、0.01以下、0.005以下、0.025以下、0.002以下、又は0.001以下の遺伝子を指標として選定してもよい。

#### 【0023】

遺伝子発現変化率のみを基準にする場合、遺伝子発現変化率が2.0以上、好ましくは、遺伝子発現変化率が2.1以上、2.2以上、2.25以上、2.5以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、7.5以上、8以上、9以上、10以上の遺伝子を指標として選択し得る。

#### 【0024】

本発明の方法では、かかる基準に合致する遺伝子若しくはその断片、及び／又はこれらの遺伝子がコードするタンパク質若しくはその断片の発現量を指標とすることにより、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを客観的に診断する。

#### 【0025】

本明細書において、「統合失調症」なる語には、妄想型精神分裂病、解体型精神分裂病、緊張型精神分裂病、及び鑑別不能型精神分裂病を含む任意の型の精神分裂病が含まれる。統合失調症に関与する遺伝子については遺伝学的にも多型の存在が知られているので、より多くの遺伝子の発現を捕らえる方法が理想的であり、DNAチップを利用し、今回のように複数の遺伝子発現指標を利用して、「統合失調症」の診断をする方法を開発できた。よって、上記表1と表2の遺伝子リストにある遺伝子のうち、1個、より好ましくは2個、より好ましくは5個、10個、20個、30個、50個、100個の遺伝子発現を測定して、総合的に判定することが望ましいと考えられる。

#### 【0026】

本発明の方法では、表1と表2に記載のGenbank 受付番号により示される遺伝子群から選択された、該遺伝子により規定される少なくとも1つの核酸若しくはその断片、及び／又はこれらの核酸がコードする少なくとも1つのタンパク質若



しくはその断片を定量する。一般に1つの遺伝子に対して違った名称およびタンパク質名又は違ったGenbank受け付け番号も、登録又は通称されている場合があるが、それらによって特定される核酸も本発明の範囲内である。

#### 【0027】

「統合失調症により発現量が増加する遺伝子を規定する核酸と相補的な核酸」とは、典型的には、表1に記載したGenbank 受付番号により示される遺伝子のmRNA及びcDNAを意味する。また、「統合失調症の進行に伴って発現量が増加する遺伝子を規定する核酸」とは、典型的には、表2に記載したGenbank 受付番号により示される遺伝子のmRNA及びcDNAを意味する。また、これらのmRNA又はcDNAの翻訳領域の末端及び／又は内部に調節配列やポリアデニル配列等の任意のポリヌクレオチドが含まれていてもよい。

#### 【0028】

また「統合失調症により発現量が増加する遺伝子を規定する核酸の断片」とは、表1に記載したGenbank 受付番号により示される遺伝子を規定する核酸の、生物学的機能を保持した一部分からなるポリヌクレオチドを意味するものであり、典型的には、表1に記載のGenbank 受付番号により示される遺伝子に対応するmRNA又はcDNAの制限断片であり得る。同様に、「統合失調症により発現量が増加する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の断片」とは、表1に記載したGenbank 受付番号により示される遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の、生物学的機能を保持した一部分からなるポリペプチドを意味するものである。

#### 【0029】

また「統合失調症の進行に伴って発現量が増加する遺伝子を規定する核酸」とは、表2に記載したGenbank 受付番号により示される遺伝子を規定する核酸の、生物学的機能を保持した一部分からなるポリヌクレオチドを意味するものであり、典型的には、表2に記載のGenbank 受付番号により示される遺伝子に対応するmRNA又はcDNAの制限断片であり得る。同様に、「統合失調症の進行に伴って発現量が増加する遺伝子を規定する核酸」とは、表2に記載したGenbank 受付番号により示される遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の、生物学的機能を

保持した一部分からなるポリペプチドを意味するものである。

#### 【0030】

本明細書において、「核酸」なる語には、任意の単純ヌクレオチド及び／又は修飾ヌクレオチドからなるポリヌクレオチド、例えばcDNA、mRNA、全RNA、hnRNA、等が含まれる。「修飾ヌクレオチド」には、イノシン、アセチルシチジン、メチルシチジン、メチルアデノシン、メチルグアノシンを含むリン酸エステルその他、紫外線や化学物質の作用で後天的に発生し得るヌクレオチドも含まれる。

#### 【0031】

血液中の単核球は単核白血球とも呼ばれ、血液中に含まれる単核細胞で大リンパ球に相当する。これには炎症部位のマクロファージが含まれ、強い食作用を有する。この単核球は抗凝固処理した総血球画分より非等張下で赤血球を除去した後の血球画分を蔗糖密度勾配遠心分離法やフィコール遠心分離法を用いて細胞体積による分別により精製される。もしくは、この単核球に特異的な細胞表面抗原に対する抗体を利用してセルソーターを用いて単離することも可能である。

#### 【0032】

核酸を定量する場合、被験者から試料を採取した後、通常は、該試料から核酸を抽出する操作を行う。生体成分から核酸を抽出する方法としては、例えばフェノール抽出、エタノール沈殿その他、任意の抽出方法を使用し得る。mRNAを抽出する場合には、オリゴdTカラムにかけてもよい。

#### 【0033】

核酸の量が少ないときには、必要に応じて、核酸を増幅する操作を行うことにより定量してもよい。増幅操作は、例えば、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)等のポリメラーゼ連鎖反応(以下PCRと略記する)によって行い得る。また、以下に記載するように、定量操作として又は定量操作を兼ねて増幅操作を行ってもよい。

#### 【0034】

必要に応じて、抽出操作及び／又は増幅操作を行った後に、表1と表2に記載のGenbank 受付番号により示される遺伝子を規定する核酸の少なくとも1つの核酸又はその断片を定量する。あるいは該核酸がコードするタンパク質の少なくとも

も1つのタンパク質又はその断片を定量する。

#### 【0035】

核酸を定量するためには、定量的PCR、サザンブロット法、ノーザンブロット法、RNA消化酵素保護マッピング法及びそれらの組み合わせを含む本分野で周知の任意の方法を使用し得る。定量すべき遺伝子の種類が少ない場合は、これら定量的PCR、サザンブロット法、ノーザンブロット法、RNA消化酵素保護マッピング法が有効である。実施例ではDNAチップを用いているが、測定する遺伝子の種類が少ない場合には、これらの方法がより簡便で、安価である。しかし、本発明の実施態様はDNAチップを用いた方法に限定されるものではない。

#### 【0036】

定量的PCRとしては、典型的には、放射性物質、例えば<sup>32</sup>Pでラベルされたヌクレオチドを用いて増幅産物を内部標識する方法を使用し得る。また、放射性物質でラベルされたプライマーを用いて増幅産物をエンドラベルする方法も使用し得る。標識された増幅産物は、ゲル濾過、アルコール沈澱、トリクロロ酢酸沈澱、グラスフィルター等への物理的吸着を含む周知の方法を用いて、遊離の放射性ヌクレオチド又はプライマーと分離することができる。続いて、電気泳動やハイブリダイゼーションを行って又は行わずに、液体シンチレーション、オートラジオグラフィー、イメージングプレート（バイオイメージングアナライザー（BAS;富士写真フィルム）等）等の操作によって、増幅産物を定量する。放射性物質の代わりに、蛍光物質や発光物質を標識物質として使用し、分光蛍光光度計、蛍光用マイクロプレートリーダー、CCDカメラを用いて増幅産物を定量してもよい。また、PCR操作中に標識物質を取り込ませない場合には、エチジウムブロマイド、SYBR Green I、PicoGreen（Molecular Probes社）等のインターカレート蛍光色素を用いて増幅産物を検出することもできる。

#### 【0037】

定量的PCRを行わない場合、最も一般的には、核酸を含む試料を電気泳動にかけ、サザンブロットやノーザンブロットを行った後、検出可能な標識物質でラベルされたプローブを用いて定量する。

#### 【0038】

また、多種類の核酸を同時に定量する場合には、これらの手法と共に、又はこれらの手法に代えて、DNAチップやDNAマイクロアレイを用いてもよい。

#### 【0039】

核酸の定量に代えて、又は核酸の定量と共に、核酸（遺伝子）がコードする遺伝子産物たるタンパク質を定量することにより、遺伝子の発現量を間接的に推定してもよい。本発明の方法によって、統合失調症を診断するには、核酸よりも、核酸がコードするタンパク質を定量することも有用であることが多いであろう。従って、タンパク質を定量することによって、間接的に核酸を定量する場合には、定量するタンパク質が、健常人（非精神病患者）と比較して、統合失調症患者でどの程度変化しているかを調べておくことが好ましい。

#### 【0040】

タンパク質を細胞から抽出する方法、及びタンパク質を定量する方法としては、本分野において周知である任意の方法を使用し得る。多くの血球で作られた遺伝子産物たるタンパク質は血液中に放出されていることが多いので、血液中、血漿中又は血清中のタンパク質をもって被験者の試料とできる。タンパク質を定量する場合には、ウエスタンブロット法、固相酵素免疫検定法を含む酵素免疫検定法、免疫細胞化学法、免疫組織化学法を使用し得る。代わって、より直接的に目的のタンパク質に対する抗体が利用できる場合、細胞を免疫細胞化学の手法により蛍光染色して、その蛍光強度をセルソーター等で定量することで判定することも可能である。

#### 【0041】

なお、本明細書においては最も一般的な操作の概略を示すが、それは例示したものであり、それによって限定されると解釈されるべきではない。よって、上記方法の様々な変法や全く異なる方法も使用することができる。

#### 【0042】

現在、電気泳動装置やPCR装置等を組み合わせて、核酸の抽出、増幅、分離、定量を全自動で行う装置が市販されているので、このような装置を用いることも好ましい。このような装置を用いれば、通常の臨床検査と同じように、統合失調症の診断を行うことが可能となる。

## 【 0 0 4 3 】

所定の核酸の定量及び／又はタンパク質の定量に続いて、その定量値を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを判定する。単一の核酸及び／又はタンパク質の定量値を指標として診断する場合、正常値を参考にして適切な閾値を設定し、該閾値を上回っているか、又は下回っていれば、統合失調症である可能性が高い。表 1 において、No. 1 から No. 98、No. 129 から No. 132 の遺伝子については、統合失調症によりその発現量が減少する遺伝子群であり、測定値が設定した健常者の閾値を下回っていれば、統合失調症である可能性が高いと判定し得る。

## 【 0 0 4 4 】

一方、表 1 に挙げられている遺伝子群のうち No. 99 から No. 128 は、統合失調症によりその発現量が増加する遺伝子群であり、測定値が設定した健常者の閾値を上回っていれば、統合失調症である可能性が高いと判定し得る。また、表 3 に示す遺伝子群のうち「CN」のマークが付された 24 個の遺伝子は健常者と未投薬患者の比較より抽出した遺伝子群であり、「CS」のマークが付された 111 個の遺伝子は健常者と慢性患者の比較より選定された遺伝子群である。

## 【 0 0 4 5 】

また逆に表 1 において No. 1 から No. 98、No. 129 から No. 132 の遺伝子について被験者の当該核酸及び／タンパク質の測定値が既知の統合失調症の全体の閾値を上回っていれば、患者群に該当しない。つまり「正常」と判定される。逆に表 1 において No. 99 から No. 128 の遺伝子について被験者の当該核酸及び／タンパク質の測定値が既知の統合失調症の急性期と慢性期の閾値を下回っていれば、患者群に該当しない。つまり「正常」と判定される。

## 【 0 0 4 6 】

現況では、統合失調症は、複数の疾患（妄想型精神分裂病、解体型精神分裂病、緊張型精神分裂病、及び鑑別不能型精神分裂病）からなる症候群と考えられているので、単一遺伝子の発現量から判定するよりは、統合失調症に対して判定有意性の高い複数の遺伝子を組み合わせ、総合的に診断することが望ましい。

## 【 0 0 4 7 】

以下のように、閾値は、所望の診断精度に応じて選定すればよい。

非統合失調症健常者群（以下、正常群と称する）と統合失調症患者群（以下、単に患者群と称する）における遺伝子発現量の分布が何れも明らかになっているときには、例えば、定量すべき核酸又はタンパク質を採取した個体が正常群に属する確率が10%、5%、又は1%であるように上限閾値、もしくは下限閾値を設定する。

#### 【0048】

正常群の遺伝子発現量の分布のみが明らかになっているときには、定量すべき核酸又はタンパク質を採取した個体が正常群に属するという仮定の下で、該核酸又はタンパク質についてそのような定量値が得られる確率（以下p値という、変化方向があらかじめわかっているので片側確率でもよい）が、10%、より望ましくは5%、さらに好ましくは1%であるような核酸又はタンパク質の量又は濃度を閾値として設定し得る。たとえば、DNAチップによる遺伝子発現定量による値では、表3に示す5%閾値、1%閾値により、測定した値を持つ検体が正常群や患者群に属するという無為仮説を検定することができる。

#### 【0049】

DNAチップによらない核酸の定量法で、表1と表2の遺伝子の一部もしくは複数を使って「正常」「異常」の判定をするばあい、あらかじめその方法で、健常者と統合失調症患者の該当遺伝子の分布、分散を調べておいたほうがよい。そのばあい、健常者群、もしくは患者群の遺伝子発現量の分布のみが明らかなきにも、同様の統計手法によって解析し得る。p値の計算は、例えば、t検定やノンパラメトリック検定等の検定手法によって算出することができる。

#### 【0050】

その他の正常群及び／又は患者群における遺伝子の発現量の統計学的分布を明らかにするには、典型的には、少なくとも5個体、好ましくは10個体、より好ましくは20個体、なお好ましくは30個体、なおさらに好ましくは50個体、最も好ましくは100個体の発現量を測定すべきである。

#### 【0051】

また、統合失調症との相関率や判定信頼性に応じて、選択した複数の遺伝子／

又はタンパク質の発現量の値に異なる重みをつけて加算したり、個々の遺伝子／又はタンパク質の発現量の値を乗算や数式変換して判定率を上げたりすることができる。任意の様々な統計手法を用いて、被験者が統合失調症に罹患しているか否かをさらに正確に判定することも可能であるが、そのような手法を用いた診断方法も、当然、本発明の方法の範囲に属する

#### 【0052】

単一の核酸及び／又はタンパク質の定量値を指標として診断する場合には、以下の実験例で詳述されているように、正常群と患者群の何れか発現量が多く両者の絶対遺伝子発現変化率（実施例参照）が2倍以上で、且つ平均の差の検定におけるp値が5%以下である核酸及び／又はタンパク質を指標とすることが好ましい。

#### 【0053】

複数の核酸及び／又はタンパク質の定量値を指標として診断する場合には、それぞれの核酸及び／又はタンパク質について適切な閾値を設定し、単一の核酸及び／又はタンパク質を指標とする場合と同様に、各遺伝子の発現量が閾値を上回っているか、又は下回っているかを調べる。

#### 【0054】

所望の診断精度に応じて、1つの核酸及び／又はタンパク質の定量値が閾値を上回っているか、又は下回っていれば、統合失調症の可能性があると判定し得る。2以上の核酸及び／又はタンパク質の定量値が閾値を上回っているか、又は下回っていれば、統合失調症の可能性がさらに高いと判定し得る。確定的な判定を下したい場合には、より多くの核酸及び／又はタンパク質の定量値が閾値を上回っているか、下回っているときに、統合失調症であると判定する。これら複数の遺伝子発現量を数式や確率乗算で、加重線型加算等の統計計算を通じて判定することも可能である。

#### 【0055】

さらに、本発明の診断方法は、従来の主観的診断方法と併用することもできる。また、何らかの方法によって、確定的に統合失調症であることが明らかな患者から、本発明の診断方法において指標として使用し得る核酸及び／又はタンパク

質の定量値についてのデータを収集することができれば、本発明の診断方法のみによって確定的な判定を下すことも可能となる。

#### 【0056】

本発明の主題は、統合失調症の客観的診断方法を提供することに存するのであって、本明細書に具体的に記載した個々の抽出操作、増幅操作、及び解析操作に存するのではない。従って、上記各操作以外の操作を用いた診断方法も本発明の範囲に属することに留意しなければならない。

#### 【0057】

以上のごとく、本発明の方法を用いれば、核酸（遺伝子）の発現量及び核酸（遺伝子）に由来する生物学的産物（タンパク質）を指標とすることにより、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを客観的に診断することができる。

#### 【0058】

また本発明の方法は、統合失調症の急性期から慢性期への移行を診断する目的にも有用である。即ち表2に記載されている遺伝子群は、既に述べた様に、急性患者群と慢性患者群において発現に差が認められた遺伝子の群であるために、これらの遺伝子は統合失調症の病態変化を反映するものである。よって表2に記載されている遺伝子またはその産物であるタンパク質を指標として、被験者の統合失調症が急性の病態であるか、又は慢性的な病態へ移行しているかを客観的に診断することができる。

#### 【0059】

また、本発明の診断方法は、法的責任能力の有無を調べる目的で、又はその他の目的で行われる精神鑑定に適用することも可能である。

#### 【0060】

更に本発明の方法を統合失調症の医薬の開発において使用することも可能である。その様な場合には、例えば、スクリーニングすべき候補物質を、統合失調症のモデル動物に投与して、当該候補物質の投与により本発明の方法で判定した場合に統合失調症が治癒している場合には、当該候補物質は統合失調症の医薬として有効であると判定される。より具体的には、例えば統合失調症においてその発現が減少する遺伝子により規定される核酸（表1 No.1-98, No.129-132）、及



び／又はその核酸がコードするタンパク質の定量値が、候補物質投与前と比較して有意にコントロール側へ変化する場合には統合失調症の医薬として有効である。例えば表3で未治療急性患者において有意な発現変化を示した遺伝子で規定される核酸もしくはその遺伝子産物の定量値が、薬物治療を施した入院慢性患者において正常値へと改善方向にある遺伝子は薬効を反映するものと考えられ、具体的にはNo1 (ホモサピエンス cDNA, 3' エンド / クローン=IMAGE-2329930, EST w d33c06.x1:Genbank No. AI677689), No100 (リポコルチン-III:Genbank No. M2 0560), No146 (ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1:Genbank No. AI148772), No139 (7q21.1-q31.1由来のホモサピエンス PAC クローン DJ0808A01:Genbank No. AC004893), No148 (ディフェンシン アルファ3:Genbank No. L12691) が相当する。

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、いかなる意味においても本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0061】

##### 【実施例】

##### (実施例1)

本実施例では、本発明者らによって同定された診断指標となり得る遺伝子について説明する。

#### 【0062】

本研究では、統合失調症の急性患者（未投薬）の血液（サンプル群N1からN5）と統合失調症の慢性入院患者（治療薬服薬）の血液（サンプル群S1からS12）と精神疾患を持たない健常者ボランティア（サンプル群C1からC9）の血液から、抗凝固剤存在下でベノジェット真空採血管を用いて単核球を精製分離した。ISOGEN 核酸抽出キット（ニッポンジーン社）を用いてRNAを抽出した。

#### 【0063】

AFFYMETRIX社のプロトコールに従って、T7プロモーター付きのオリゴdTプライマーから逆転写酵素を用いてcDNAを合成し、大腸菌DNAポリメラーゼにより2本鎖DNAとした。これを精製した後、T7RNA合成酵素によりビオチンUTPを基質としてcRNAを転写させ、得られたcRNAは酢酸マグネシウム：カリウム液の処理に

より断片化した。これら cRNA を 30 マイクログラム、AFFYMETRIX 社製の GENECHIP—U95A (version2) にハイブリダイズさせた後、発現量の一括測定とパターン化 (分子発現プロファイリング) を行った。ハイブリダイゼーションシグナルは、アビジン/R-Phycoerythrin により蛍光可視化した。これをヒュレーツパッカー社製の蛍光リーダー (GENE Array SCANNER G2500A) で読み取った。各遺伝子スポットに対応するシグナルは、AFFYMETRIX 社 Microarray Suite プログラムを用いて、PM (パーフェクトマッチ) のオリゴプローブ上へのシグナル合計から、MM (ミスマッチ) のオリゴプローブ上へのシグナル合計を引き算したものである。DNA チップ間のばらつきを補正するため、これを各 DNA チップの陽性遺伝子の中央値 (中央値値) に対する比として表して数値の標準化を行なった。

#### 【0064】

複数の統合失調症患者に広く量的変化を示す遺伝子を確定するために、統合失調症の急性患者 (サンプル群 N1 から N5) と精神疾患を持たない健常者ボランティア (サンプル群 C1 から C9) の比較と、統合失調症の慢性患者 (サンプル群 S1 から S12) と精神疾患を持たない健常者ボランティア (サンプル群 C1 から C9) の比較を、別々に実施した。表 4 は健常者ボランティア C1-C9 におけるデータであって、4-1 には各個体における値を示し、表 4-2 にはそれから得られた平均値と S.D を示す。表 5 は非投薬患者 N1-N5 と慢性投薬患者 S1-S12 におけるデータである。表 5-1 には非投薬患者における値を、表 5-2 には非投薬患者における値をそれぞれ示し、表 5-3 はそれから得られた平均値と S.D を示す。

#### 【0065】

【表 4】

4-1

Genbank	個体 遺伝子番号	健康者 C1	健康者 C2	健康者 C3	健康者 C4	健康者 C5	健康者 C6	健康者 C7	健康者 C8	健康者 C9
U26398	25	1.01	1.25	1.27	0.99	2.33	1.83	1.61	1.40	0.85
J04101	76	0.37	4.55	1.09	4.95	3.33	5.32	2.83	2.96	2.05
AW006742	85	1.71	1.36	1.01	1.73	1.82	1.57	2.02	0.73	1.59
AB028971	92	1.05	1.60	0.99	1.23	1.26	1.49	1.33	0.83	1.24
AW003733	97	1.36	0.82	1.65	1.02	0.45	1.44	1.05	0.97	0.97
D10202	102	0.50	10.00	1.12	6.54	3.10	2.88	10.00	0.90	2.53
L41827	109	1.05	1.61	1.14	7.85	0.75	2.85	1.08	2.65	1.37
U08015	113	1.21	1.32	1.53	0.85	3.18	1.01	1.03	1.33	1.24
AB028973	140	0.90	2.74	2.67	1.53	6.77	1.79	1.10	1.33	0.59
AL036554	149	0.36	1.54	0.00	1.46	2.65	1.00	0.77	1.60	1.99
AF002224	151	1.29	1.90	12.03	4.89	26.43	27.89	15.20	0.00	0.00
		-7.00	4.00	3.00	3	7.00	7.00	-1.00	-3.00	0.00

4-2

Genbank	平均	標準偏差
U26398	1.39	0.47
J04101	3.05	1.70
AW006742	1.50	0.41
AB028971	1.22	0.24
AW003733	1.08	0.36
D10202	1.73	1.53
L41827	1.43	2.69
U08015	1.24	4.15
AB028973	1.37	2.13
AL036554	1.26	0.82
AF002224	9.96	11.12

【0066】

【表5】

5-1

Genbank	個体 遺伝子番号	非投薬患者	非投薬患者	非投薬患者	非投薬患者	非投薬患者
		N1	N2	N3	N4	N5
U26398	25	0.67	1.31	1.05	0.93	0.73
J04101	76	1.57	3.16	0.00	2.45	0.12
AW006742	85	1.76	1.52	0.71	0.34	0.79
AB028971	92	1.01	0.00	0.79	0.83	0.14
AW003733	97	1.59	1.60	1.37	0.83	1.50
D10202	102	0.40	3.71	0.35	0.44	2.31
L41827	109	0.62	1.21	0.53	0.62	0.74
U08015	113	0.56	1.49	0.44	0.61	1.00
AB028973	140	0.92	0.90	0.60	0.64	0.46
AL036554	149	0.00	0.57	0.00	1.00	0.00
AF002224	151	5.52	27.27	0.00	0.00	0.00
		-7.00	1	-9.00	-11.00	-9.00

5-2

Genbank	個体 遺伝子番号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
U26398	25	0.42	0.80	1.20	0.00	1.06	0.46	0.00	0.00	1.08	0.51	0.71	1.05
J04101	76	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	2.30	1.15	0.00	0.36
AW006742	85	1.09	0.57	1.65	0.29	0.99	0.14	0.21	0.90	0.36	0.15	0.31	1.35
AB028971	92	0.32	0.71	0.62	0.57	0.18	1.37	1.10	1.06	0.81	1.12	1.57	0.00
AW003733	97	0.08	0.98	1.06	0.78	0.06	0.00	0.00	0.19	0.15	1.09	1.70	1.24
D10202	102	0.32	0.26	0.47	4.80	0.28	0.76	0.39	0.16	0.39	1.61	10.00	1.25
L41827	109	0.66	0.61	0.36	1.14	0.95	1.16	0.58	0.59	0.45	2.45	0.84	2.00
U08015	113	0.67	0.27	0.36	0.49	1.22	1.00	1.12	0.91	0.91	1.10	0.55	0.38
AB028973	140	2.89	0.70	0.61	0.74	0.83	2.02	1.23	1.22	1.67	0.71	0.66	3.19
AL036554	149	3.80	0.00	3.74	1.33	7.19	0.00	6.82	0.72	0.85	1.36	1.14	0.71
AF002224	151	1.37	0.00	2.46	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	6.46
		-9.00	-11.00	-9.00	-9.00	-9.00	-7.00	-9.00	-11.00	-9.00	-3.00	-5.00	-5.00

5-3

Genbank	平均	標準偏差	平均値比
U26398	0.70	0.42	0.51
J04101	0.72	1.04	0.24
AW006742	0.77	0.55	0.51
AB028971	0.72	0.47	0.59
AW003733	0.84	0.63	0.77
D10202	0.48	0.60	0.28
L41827	0.72	1.63	0.50
U08015	0.62	1.20	0.50
AB028973	0.87	1.92	0.64
AL036554	1.72	2.30	1.36
AF002224	2.53	6.68	0.25

## 【0067】

本実験例では、(1) 表1に記載の遺伝子は、DNAチップ上でPRESENCE Callにより信頼できるシグナル強度を有し、(2) 遺伝子発現変化率(「急性未投薬患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量間の比較」もしくは「慢性服薬患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量の比較」)もしくは「急性未投薬患者群と慢性服薬患者群の平均発現量の比較」において2以上もしくは2分の1以下の変化を示し、(3) 非投薬患者(CN)もしくは慢性投薬患者(CS)のいずれかの患者群と正常群における遺伝子の平均発現量の差を、もしくは急性未投薬患者と慢性服薬患者(NS)の比較による差をWelchのt検定による有意差検定を用いて得られたp値が0.05以下である、という3つの基準を満たす遺伝子を、12000遺伝子の中から探索した。急性未投薬患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量間の比較から24遺伝子が同定され、慢性服薬患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量の比較で111遺伝子が、急性未投薬群と慢性服薬群で34遺伝子が発見された。これら遺伝子の発現は、急性もしくは慢性統合失調症で有意に変化しているものである。

## 【0068】

したがって、この基準で選定された表1と表2に記載の遺伝子は、統合失調症の診断指標として特に有用であり、今回実施したDNAチップによる各群の平均値、分散、確率のデータ(表3に記載)は、実際の統合失調症の診断基準を作成するのに有用である。

## 【0069】

## (実施例1: 単独判定)

本実施例では、患者の末梢血単核球を用いた1遺伝子、エリスロブラストシスウイルスオンコジーンホモログ1 (EST-1)タンパク質のmRNA (v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1; GenBank登録番号J04101) の発現量を指標とした統合失調症の診断方法について説明する。

## 【0070】

まず、患者の末梢血単核球、酸フェノール抽出法で純粋なRNAを抽出した。AFFIMETRIX社のプロトコールに従い、cDNA、dDNA、cRNAを作成後、断片化し、DNAチップ (U34HUMAN) とハイブリダイズさせてから、ETS-1タンパクmRNA (GenBank登録番号J04101) 量を定量し、DNAチップ上で有意なシグナルを与えた全遺伝子の中央値 (メジアン値) に対する比として表すことで、標準化を行った。

## 【0071】

表4と表5のデータより、コントロール群と患者群における分布は以下のとおりである。

(1) コントロール群分布 (N=9) ; 平均値3.05、標準偏差1.70、5%下限閾値0.33

(2) 患者群分布 (N=17) ; 平均値0.72、標準偏差1.04、5%上限閾値2.38、1%上限閾値3.13

## 【0072】

実際にその測定に使った全26サンプルの個々の実数は、表3と表4にあるように、(C1) 0.37、(C2) 4.55、(C3) 1.09、(C4) 4.95、(C5) 3.33、(C6) 5.32、(C7) 2.83、(C8) 2.96、(C9) 2.05、(N1) 1.57、(N2) 3.16、(N3) 0.00、(N4) 2.45、(N5) 0.12、(S1) 0.00、(S2) 0.00、(S3) 0.24、(S4) 0.00、(S5) 0.00、(S6) 0.91、(S7) 0.00、(S8) 0.00、(S9) 2.30、(S10) 1.15、(S11) 0.00、(S12) 0.36であって、C2, C4, C5, C6の4名が患者群分布の1%上限閾値3.13を上回り、99%の信頼性で統合失調症の群に属さない。つまり「正常」とあると判定される。

## 【0073】

逆に、N3, N5, S1, S2, S3, S4, S5, S7, S8, S11の10名において、本遺伝子の発現量がコントロール群分布の5%下限閾値0.33を下回るため、95%の信頼性で非統合失調症（正常）の群に属さない、つまり「異常」と判定される。その他の12名については、判定不能となる。よって、この閾値を用いる限り、コントロール群を「異常」と判定し又は患者群を「正常」と判定するような誤診断は生じなかった。

#### 【0074】

（実施例2：組み合わせ判定）

本実施例では、患者の末梢血単核球を用いた1遺伝子、ETS-1タンパクmRNA（v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1; GenBank登録番号J04101）の発現量の判定に、KIAA1048 protein（GenBank登録番号AB028971）遺伝子とNCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD（GenBank登録番号AW003733）の遺伝子の発現量の判定を組み合わせ、診断率を上げる方法を記述する。

#### 【0075】

実施例1と同様にDNAチップ（U95A version2）を用いて、KIAA1048 protein（GenBank登録番号AB028971）の遺伝子発現量を測定する。KIAA1048 protein（GenBank登録番号AB028971）遺伝子コントロール群分布の1%下限閾値0.66と患者群分布の1%上限閾値1.80に対して、測定サンプルの中央値補正した値を比較することで、実施例1と同様に単独の診断が可能である。表4と表5の計26名のサンプル例（C, N, Sの各群の合計）では、1.80以上であって「正常」の判定がなされた例は0名であり、0.66以下であるN2, N5, S1, S3, S4, S5, S12の7名に対して「異常」の判定がなされる。よって、この閾値を用いる限り、コントロール群を「異常」と判定し又は患者群を「正常」と判定するような誤診断は生じなかった。

#### 【0076】

また、NCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD（GenBank登録番号AW003733）の遺伝子についても、同様に、コントロール群分布1%下限閾



値0.25と患者群分布5%上限閾値1.82に対して、未知サンプルの中央値補正した値を比較することで、実施例1と同様に単独の診断が可能である。表4と表5の計26名のサンプル例(C,N,Sの各群の合計)では、1.82以上であって「正常」の判定がなされた例は0名であり、0.25以下であるS1,S5,S6,S7,S8,S9の6名に対して「異常」の判定がなされる。よって、この閾値を用いる限り、コントロール群を「異常」と判定し又は患者群を「正常」と判定するような誤診断は生じなかった。

#### 【0077】

ETS-1タンパク (GenBank登録番号J04101) 遺伝子の発現量、KIAA1048 protein (GenBank登録番号AB028971) 遺伝子の発現量とNCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD (GenBank登録番号AW003733) 遺伝子の発現量による3つの判定を組み合わせ、どれかの判定を最終判定とすると、正常群の全9例中、C2,C4,C5,C6の4例に「正常」の判定が下り、患者群では、N1,N4,S10の3例を除く、17例中14例で「異常」の判定ができる。よって、この判定方法を用いる限り、コントロール群を「異常」と判定し、又は患者群を「正常」と判定する誤診断は生じなかった。

#### 【0078】

従って、何れかの遺伝子の発現量が単独でも有意であれば、統合失調症であると診断することで、より精度で統合失調症を診断することが可能となる。

#### 【0079】

(実施例3：総合確率判定)

本実施例では、本実験結果で得られた非患者コントロールの遺伝子発現量の統計分布の状況に照らし合わせて、患者群の遺伝子発現量が異常値(はずれ値)である複数の遺伝子を組み合わせることで、より信頼性の高い統合失調症の診断を目指す方法について説明する。

#### 【0080】

本実施例では、下記11遺伝子に対し健常人の遺伝子発現量(単位；DNAチップの中央値比)の分布分散を示す。なお、6) platelet-activating factor recep

tor (GenBank登録番号D10202)、7) neuregulin 1 isoform HRG-alpha (GenBank登録番号L41827)、8) cytosolic component of the nuclear factor of activated T cells nuclear factor of activated T-cells (GenBank登録番号U08015) の3つの遺伝子は、統合失調症に伴って発現が上昇するので、遺伝子発現量の逆数の分布を記載した。健常者コントロールの遺伝子発現量の平均値、標準偏差、閾値、および各遺伝子のサンプルのデータは表3と表4に示されている。

【0081】

- 1) inositol polyphosphate-4-phosphatase, type 1, isoform b (GenBank登録番号U26398) 平均値 $\pm$ 標準偏差は1.39 $\pm$ 0.47。
- 2) v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 (GenBank登録番号J04101) 平均値 $\pm$ 標準偏差は3.05 $\pm$ 1.70。
- 3) NCI\_CGAP\_Pr28 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2489058 3' similar to TR:Q15810 Q15810 CLONE 137308 ORF1. (GenBank登録番号AW006742) 平均値 $\pm$ 標準偏差は1.50 $\pm$ 0.41。
- 4) Source:Homo sapiens mRNA for KIAA1048 protein, complete cds. KIAA1048 protein (GenBank登録番号AB028971) 平均値 $\pm$ 標準偏差は1.22 $\pm$ 0.24。
- 5) NCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD (GenBank登録番号AW003733) 平均値 $\pm$ 標準偏差は1.08 $\pm$ 0.36。
- 6) platelet-activating factor receptor (GenBank登録番号D10202) 平均値 $\pm$ 標準偏差は1.73 $\pm$ 3.75。
- 7) neuregulin 1 isoform HRG-alpha (GenBank登録番号L41827) 平均値 $\pm$ 標準偏差は1.43 $\pm$ 2.22。
- 8) cytosolic component of the nuclear factor of activated T cells nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1 (GenBank登録番号U08015) 平均値 $\pm$ 標準偏差は1.24 $\pm$ 0.69。
- 9) Homo sapiens mRNA for KIAA1050 protein (GenBank登録番号AB028973) 平均値 $\pm$ 標準偏差は0.73 $\pm$ 0.47。

- 10) Homo sapiens cDNA clone DKFZp564J2262 (GenBank登録番号AL036554) 平均値 $\pm$ 標準偏差は $1.26 \pm 0.82$ 。
- 11) Angelman Syndrome gene; E6-AP ubiquitin protein ligase 3A (GenBank登録番号AF002224) 平均値 $\pm$ 標準偏差は $9.96 \pm 11.12$ 。

#### 【0082】

表4と表5にあるように、健常者コントロールの遺伝子発現量の平均値に比較して、検定すべきサンプルの遺伝子量が、この数値より大きい場合に+1を、これより小さい場合に-1を与える。例えば、N1の場合には、1), 2), 4), 6), 7), 8), 9), 10), 11)の9つの遺伝子について+が与えられて+9となり、3), 5)の2つの遺伝子について-が与えられて-2となるので、合計の値は+7となる。また、N2の場合には、2), 3), 5), 6), 8), 11)の6つの遺伝子について+が与えられて+6となり、1), 4), 7), 9), 10)の5つの遺伝子について-が与えられて-5となるので、合計の値は+1となる。

#### 【0083】

このようにして、上記11の遺伝子についてこれらの比較と点数加算をし、-8以下を「統合失調症に罹患している(異常)」( $P < (1/2)^8 < 0.004$ )と判定し、-5から-7 ( $P=0.03-0.008$ )からを「統合失調症に疑陽性(異常である可能性が疑われる)」と判定した。その結果、17例のうち11例(N3, N4, N5, S1, S2, S3, S4, S5, S7, S8, S9)が「統合失調症に陽性(異常)」と、4例(N1, S6, S11, S12)が「統合失調症に疑陽性(異常である可能性が疑われる)」と、2例(N2, S10)が「未確定」と、それぞれ判断されうる。このように、複数の遺伝子の発現レベルを健常者コントロールの分布・分散と比較し、各確率を乗算することで、高い信頼性で統合失調症に罹患しているか否かを診断することが可能であることが実証された。このようにDNAチップを用いれば、多数の検体の遺伝子発現量を同時に測定できるという利点がある。

#### 【0084】

(実施例4：線形判別分析)

本実施例では、慢性患者群および急性患者群において、また急性患者と慢性患者間での遺伝子発現が変化する複数の遺伝子を用いて、被験者の測定値に過重を

加えて線形加算することで、より信頼性の高い統合失調症の診断を目指す方法について、表6の例について説明する。

【0085】

【表6】

		判別得点Y
健常者	C1	8.87
健常者	C2	15.02
健常者	C3	3.54
健常者	C4	12.05
健常者	C5	13.00
健常者	C6	11.19
健常者	C7	12.67
健常者	C8	7.07
急性患者	C9	7.98
急性患者	N1	-2.80
急性患者	N2	-8.65
急性患者	N3	-10.74
急性患者	N4	-11.45
慢性患者	N5	-12.55
慢性患者	S1	-12.81
慢性患者	S2	-5.24
慢性患者	S3	-5.12
慢性患者	S4	-16.51
慢性患者	S5	-11.67
慢性患者	S6	-10.66
慢性患者	S7	-4.67
慢性患者	S8	-4.52
慢性患者	S9	-6.30
慢性患者	S10	-17.77
慢性患者	S11	-11.84
慢性患者	S12	-19.31

【0086】

本実施例では、下記の急性統合失調症での発現変化遺伝子7個（1，2，3，7，9）と慢性統合失調症での発現変化遺伝子3個（4，8，10）に加えて、急性統合失調症から慢性統合失調症に移行するときに発現変化する遺伝子2個（

5, 6) の mRNA 発現レベルを被験者の末梢血単核球において測定する。

- 1) inositol polyphosphate-4-phosphatase, type 1, isoform b (GenBank登録番号U26398) の中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X1。
- 2) v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 (GenBank登録番号J04101) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X1。
- 3) NCI\_CGAP\_Pr28 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2489058 3' similar to TR:Q15810 Q15810 CLONE 137308 ORF1; ESTwr 2 8 g 1 0 . X 1 (GenBank登録番号AW006742) の中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 3。
- 4) Source:Homo sapiens mRNA for KIAA1048 protein, complete cds. KIAA1048 protein (GenBank登録番号AB028971) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 4。
- 5) NCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD (GenBank登録番号AW003733) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 5。
- 6) Homo sapiens cDNA clone DKFZp564J2262 (GenBank登録番号 AL036554) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 6。
- 7) Angelman Syndrome gene; E6-AP ubiquitin protein ligase 3A (GenBank登録番号AF002224) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 7。
- 8) neuregulin 1 isoform HRG-alpha (GenBank登録番号L41827) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 8。
- 9) cytosolic component of the nuclear factor of activated T cells nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1 (GenBank登録番号U08015) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 9。
- 1 0) Homo sapiens mRNA for KIAA1050 protein (GenBank登録番号AB028973) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 1 0。

被験者の上記遺伝子発現レベルX1からX10をあらかじめ線形判別分析により最適化された下記の数式(数1)により、Yなる判別得点を計算する。

【0 0 8 7】

【数 1】

$$Y = 9.35 \times (X1) - 0.15 \times (X2) + 7.50 \times (X3) + 8.46 \times (X4) + 0.99 \times (X5) - 0.06 \times (X6) - 0.42 \times (X7) - 5.59 \times (X8) - 3.17 \times (X9) - 1.89 \times (X10) - 13.03$$

【0088】

たとえば、今回用いたサンプル26例について試算してみると

(1) 健常者 C1=8.87、健常者 C2=15.02、健常者 C3=3.54、健常者 C4=12.0、健常者 C5=13.00、健常者 C6=11.19、健常者 C7=12.67、健常者 C8=7.07、急性患者 C9=7.98 (2) 急性患者 N1=-2.80、急性患者 N2=-8.65、急性患者 N3=-10.74、急性患者 N4=-11.45、急性患者 N5=-12.55 (3) 慢性患者 S1=-12.81、慢性患者 S2=-5.24、慢性患者 S3=-5.12、慢性患者 S4=-16.51、慢性患者 S5=-11.67、慢性患者 S6=-10.66、慢性患者 S7=-4.67、慢性患者 S8=-4.52、慢性患者 S9=-6.30、慢性患者 S10=-17.77、慢性患者 S11=-11.84、慢性患者 S12=-19.31となる。

【0089】

ここで、判定基準として判別得点Yがマイナスなら、総合失調症であり、Yがプラスなら総合失調症でないと判定することができる。このように急性統合失調症から慢性統合失調症に移行するときに発現変化する遺伝子を含め、複数の遺伝子の発現レベルを測定し、線形過重加算することで高い信頼性で統合失調症に罹患しているか否かを診断することが可能であることが実証された。

【0090】

(実施例 4：マハラノビス判別分析)

本実施例では、慢性患者群および急性患者群において、また急性患者と慢性患者間での遺伝子発現が変化する複数の遺伝子を用いて、被験者の個々の遺伝子発現レベル測定値に過重を加えて2つの様式で線形加算することで2次元展開し、統合失調症の診断および、その急性期と慢性期の判別を一気に実施する方法について、表7と図1を使って説明する。

【0091】

【表 7】

正準判別関数係数

	関数	
	1	2
X1	1.887	-.842
X2	.135	.604
X3	1.652	-.179
X4	1.380	-1.930
X5	.581	1.272
X6	-.092	-.284
X7	-.091	.016
X8	-.853	1.489
X9	-.967	-.887
X10	-.090	1.215
(定数)	-2.467	-.783

標準化されていない係数

## 【0092】

本実施例では、下記の急性統合失調症での発現変化遺伝子7個（1，2，3，7，9）と慢性統合失調症での発現変化遺伝子3個（4，8，10）に加えて、急性統合失調症から慢性統合失調症に移行するときに発現変化する遺伝子2個（5，6）のmRNA発現レベルを被験者の末梢血単核球において測定する。

- 1) inositol polyphosphate-4-phosphatase, type 1, isoform b (GenBank登録番号U26398) の中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X1。
- 2) v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 (GenBank登録番号J04101) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X1。
- 3) NCI\_CGAP\_Pr28 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2489058 3' similar to TR:Q15810 Q15810 CLONE 137308 ORF1; ESTwr 2 8 g 1 0. X1 (GenBank登録番号AW006742) の中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X3。
- 4) Source:Homo sapiens mRNA for KIAA1048 protein, complete cds. KIAA1048 protein (GenBank登録番号AB028971) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X4。
- 5) NCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to

SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD (GenBank登録番号AW003733) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 5。

- 6) Homo sapiens cDNA clone DKFZp564J2262 (GenBank登録番号AL036554) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 6。
- 7) Angelman Syndrome gene; E6-AP ubiquitin protein ligase 3A (GenBank登録番号AF002224) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 7。
- 8) neuregulin 1 isoform HRG-alpha (GenBank登録番号L41827) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 8。
- 9) cytosolic component of the nuclear factor of activated T cells nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1 (GenBank登録番号U08015) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 9。
- 10) Homo sapiens mRNA for KIAA1050 protein (GenBank登録番号AB028973) 中央値補正後のGeneChipmRNAレベル変数X 10。

被験者の上記遺伝子発現レベルX1からX10をあらかじめ線形判別分析により最適化された下記の数式(数2、数3)により、(X, Y)なる被験者の座標位置を計算する。

【0093】

【数2】

$$X = 1.187 \times (X1) + 0.135 \times (X2) + 1.652 \times (X3) + 1.380 \times (X4) + 0.581 \times (X5) - 0.092 \times (X6) - 0.091 \times (X7) - 0.853 \times (X8) - 0.967 \times (X9) - 0.090 \times (X10) - 2.467$$

【0094】

【数3】

$$Y = -0.842 \times (X1) + 0.604 \times (X2) - 0.179 \times (X3) - 1.930 \times (X4) + 1.272 \times (X5) - 0.284 \times (X6) + 0.016 \times (X7) + 1.489 \times (X8) - 0.887 \times (X9) + 1.215 \times (X10) - 0.783$$

【0095】

たとえば、今回用いたサンプル26例について試算してみると、図1のように健常者と統合失調症急性患者とその慢性患者がある座標領域に集まる。ここで、下記の判定基準を取り入れると、サンプル例すべてについて「急性期の統合失調症である」、「慢性期の統合失調症である」、「統合失調症でない」を判定するこ



とができる。

- $1.5 < X < 1$  &  $1.1 < Y < 5$  : 急性統合失調症
- $4 < X < 0$  &  $-3 < Y < 1.1$  : 慢性統合失調症
- $1 < X < 4$  &  $-2 < Y < 2$  : 統合失調症でない

#### 【0096】

このように急性統合失調症から慢性統合失調症に移行するときに発現変化する遺伝子を含め、複数の遺伝子の発現レベルを測定し、線形過重加算を複数の様式で行い、判定することで高い信頼性で統合失調症に罹患しているか否かを診断することが可能であることが実証された。

#### 【0097】

##### 【発明の効果】

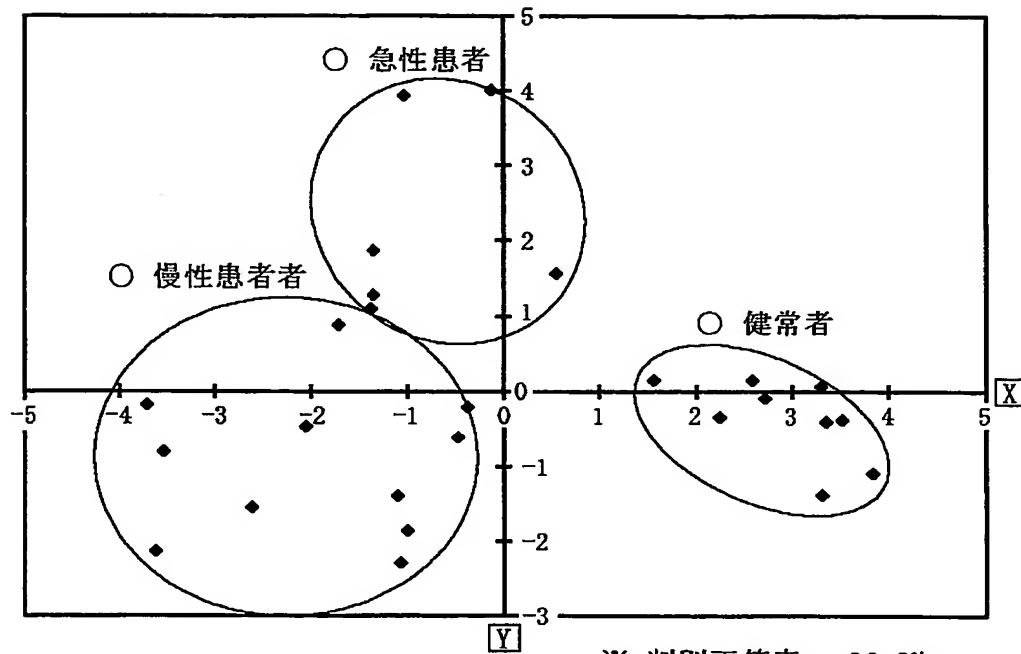
本発明の方法によれば、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを非侵襲適かつ客観的に診断することができる。該方法は、従来の主観的な診断方法に比べて、科学的で信頼性が高く、また従来の心理症候学的診断を補強する。

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、マハラノビスクラスター解析における、健常者、慢性患者と急性患者の分布を示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】



※ 判別正答率：96.2%

判別；上記円内に得点X, Yが入った時；

$-1.5 < X < 1$  &  $5 > Y > 1.0$ ；急性統合失調症

$-4 < X < 0$  &  $-3 < Y < 1.0$ ；慢性統合失調症

$1 < X < 4$  &  $-2 < Y < 2$ ；健康

その他は判定不能

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、末梢血単核球の遺伝子発現を指標とした統合失調症の客観的診断方法を提供することを目的とする。

【解決手段】 本発明は被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、核酸を含有する血液中の単核球を被験者から採取する工程と、前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する工程と、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、被験者におけるその遺伝子の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備する方法を提供する。本発明の方法は遺伝子のみではなく、遺伝子産物であるタンパク質を定量することによっても行うことが可能である。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-284351
受付番号	50201457663
書類名	特許願
担当官	小松 清 1905
作成日	平成14年12月 6日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【手数料の表示】

【納付金額】	10,500円
--------	---------

## 【特許出願人】

【識別番号】	396020800
【住所又は居所】	埼玉県川口市本町4丁目1番8号
【氏名又は名称】	科学技術振興事業団

## 【特許出願人】

【識別番号】	596133441
【住所又は居所】	新潟県新潟市五十嵐2の町8050番地
【氏名又は名称】	新潟大学長

## 【代理人】

【識別番号】	100072051
【住所又は居所】	東京都千代田区霞が関3-2-4 霞山ビル7階
【氏名又は名称】	杉村 興作

## 【選任した代理人】

【識別番号】	100059258
【住所又は居所】	東京都千代田区霞が関3-2-4 霞山ビル7階
【氏名又は名称】	杉村 暁秀

次頁無

【書類名】 手続補正書  
【提出日】 平成14年10月25日  
【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2002-284351  
【補正をする者】  
【識別番号】 396020800  
【氏名又は名称】 科学技術振興事業団  
【補正をする者】  
【識別番号】 596133441  
【氏名又は名称】 新潟大学長 長谷川 彰  
【代理人】  
【識別番号】 100072051  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 杉村 興作

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】 特許願

【補正対象項目名】 発明者

【補正方法】 変更

## 【補正の内容】

## 【発明者】

【住所又は居所】 新潟県新潟市西大畑町 5 2 1 4 西大畑住宅 3 - 2 0 1  
号

【氏名】 那波 宏之

## 【発明者】

【住所又は居所】 新潟県新潟市小針台 2 - 3

【氏名】 川村 名子

## 【発明者】

【住所又は居所】 新潟県新潟市五十嵐 2 の 1 - 2 8

【氏名】 染矢 俊幸

## 【発明者】

【住所又は居所】 新潟県新潟市白山浦 2 の 6 4 6 - 7 4

【氏名】 村竹 辰之

【その他】 発明者の 1 人である「染矢 俊幸」の氏名を誤記して出願しました。これは入力ミスによるものです。

【プルーフの要否】 要

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 2 8 4 3 5 1
受付番号	5 0 2 0 1 6 1 2 0 0 5
書類名	手続補正書
担当官	小松 清 1 9 0 5
作成日	平成 1 4 年 1 2 月 6 日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【補正をする者】

【識別番号】	396020800
【住所又は居所】	埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号
【氏名又は名称】	科学技術振興事業団

## 【補正をする者】

【識別番号】	596133441
【住所又は居所】	新潟県新潟市五十嵐 2 の町 8 0 5 0 番地
【氏名又は名称】	新潟大学長

## 【代理人】

申請人	
【識別番号】	100072051
【住所又は居所】	東京都千代田区霞が関 3 - 2 - 4 霞山ビル 7 階
【氏名又は名称】	杉村 興作

次頁無

特願 2002-284351

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[396020800]

1. 変更年月日

1998年 2月24日

[変更理由]

名称変更

住 所

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

氏 名

科学技術振興事業団



特願 2 0 0 2 - 2 8 4 3 5 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 9 6 1 3 3 4 4 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 6 年 9 月 1 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

新潟県新潟市五十嵐 2 の町 8 0 5 0 番地

氏 名

新潟大学長